

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Marija M. Trišović

**PREDIKTIVNA VREDNOST
METABOLIČKOG SINDROMA U
PROCENI TOKA I ISHODA TRUDNOĆE**

doktorska disertacija

Beograd, 2015.

UNIVERSITY OF BELGRADE
MEDICAL FACULTY

Marija M. Trišović

**THE PREDICTIVE VALUE OF
METABOLIC SYNDROME IN
EVALUATION OF PREGNANCY
COURSE AND OUTCOME**

doctoral dissertation

Belgrade, 2015

Mentor:

Prof. dr Miroslava Pervulov, Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije:

Prof. dr Darko Plećaš, Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu – predsednik komisije

Prof. dr Katarina Lalić, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Sreten Bila, Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu – član komisije u penziji

PREDIKTIVNA VREDNOST METABOLIČKOG SINDROMA U PROCENI TOKA I ISHODA TRUDNOĆE

Rezime

Uvod: Termin metabolički sindrom (MS), sindrom insulinske rezistencije i sindrom X, koristi se za precizno definisanje udruženih abnormalnosti koje su povezane sa povećanim rizikom za razvoj dijabetes melitusa tipa 2 i aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti. Uniformna definicija MS ne postoji.

Ciljevi rada: Utvrđivanje učestalosti MS u ispitivanom uzorku; ispitivanje povezanosti između osnovnih socio - demografskih karakteristika trudnica i MS; prisustva specifičnih navika trudnica i MS; ispitivanje pojedinih komponenti MS u trudnoći; ispitivanje prognostičkog značaja metaboličkog sindroma u proceni toka i ishoda trudnoće.

Materijal i metode: Prospektivna, kohornta studija je obuhvatila 135 trudnica, hospitalizovanih u periodu 2013. i 2014. godine. Korišćena je medicinska dokumentacija Klinike za ginekologiju i akušerstvo, Kliničkog centra Srbije, kao i posebno, formiran strukturalni upitnik. Za analizu rezultata korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode.

Rezultati: Učestalost MS u populaciji trudnica bila je 31,1%. Nakon kontrole na poznati konfaunding faktor uzrast, registrovano je da su trudnice sa MS imale 1,685 puta veću šansu za da im se porođaj završi carskim rezom (OR=1,685, p=0,048), da je MS bio statistički značajan prognostički faktor ranijih nedelja gestacije na porođaju (p=0,001), te da je MS bio statistički značajan prognostički faktor niže vrednosti Apgar skora novorođenčadi (p=0,003).

Zaključak: Rana detekcija MS tokom trudnoće smanjuje perinatalni morbiditet i značajan je činilac kako toka tako i ishoda trudnoće.

Ključne reči: metabolički sindrom, gojaznost, carski rez, ishod trudnoće

Naučna oblast: ginekologija i akušerstvo

THE PREDICTIVE VALUE OF METABOLIC SYNDROME IN EVALUATION OF PREGNANCY COURSE AND OUTCOME

Summary

Introduction: The term metabolic syndrome (MS), syndrome of insulin resistance and syndrome X has been used to precisely define the associated abnormalities which are associated with an increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus, as well as atherosclerotic cardiovascular disease. The uniform definition of the MS does not exist.

Objectives: Determining the incidence of MS in the tested sample; testing connectivity between the main socio - demographic characteristics of pregnant women and MS; the presence of specific habits of pregnant women and MS; testing of individual components of MS in pregnancy; the prognostic significance of the metabolic syndrome in assessing the course and outcome of pregnancy.

Material and methods: Prospective cohort study included 135 pregnant women hospitalized in the period 2013 and 2014 year. Medical documentation of the Clinics for Gynecology and Obstetrics, Clinical center Serbia was used, as well the structural question - mark for pregnant women. Data analysis included descriptive and analytical methods.

Results: The incidence of MS in the population of pregnant women was 31,1%. After controlling for the known confounding factor of age, we confirmed that women with MS had 1,685 times more likely to finish their birth by caesarean section (OR = 1.685, $p = 0.048$); that the MS was statistically significant prognostic factor in the earlier weeks of delivery ($p = 0.001$); also that the MS was statistically significant prognostic factor of lower Apgar scores in newborns ($p = 0.003$).

Conclusion: The early detection of MS during pregnancy reduces perinatal morbidity and is an important factor for the pregnancy outcome.

Keywords: metabolic syndrome, obesity, cesarean section, pregnancy outcome

Scientific area: gynecology and obstetrics

SADRŽAJ

I UVOD U ISTRAŽIVANJE.....	1
I. 1. Metabolički sindrom – osnovni pojmovi, definicija i dijagnoza.....	1
I. 2. Istorijat.....	6
I. 3. Učestalost metaboličkog sindroma.....	7
I. 4. Etiologija i faktori rizika metaboličkog sindroma.....	9
I. 5. Patogeneza metaboličkog sindroma.....	12
I. 5. 1. Insulinska rezistencija.....	12
I. 5. 2. Centralna (abdominalna, visceralna) gojaznost.....	15
I. 6. Metabolička specifičnost dijabetes melitusa i podrška gojaznosti.....	18
I. 7. Metabolička specifičnost trudnoće i podrška gestacionom dijabetesu.....	20
I. 8. Klinička slika metaboličkog sindroma.....	24
I. 9. Terapija metaboličkog sindroma.....	25
I. 9. 1. Higijensko dijetetski režim/dijeta.....	25
I. 9. 2. Povećanje fizičke aktivnosti.....	29
I. 9. 3. Medikamentozna terapija metaboličkog sindroma.....	31
I. 10. Prevencija metaboličkog sindroma.....	34
I. 10. 1. Značaj ishrane u trudnoći.....	36
II CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	48
III METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA.....	49
IV REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....	53
IV. 0. Osnovne karakteristike ispitivane grupe.....	53
IV. 1. Učestalost metaboličkog sindroma i učestalost gojaznosti u populaciji trudnica	54
IV. 2. Povezanost između osnovnih socio - demografskih karakteristika trudnica i prisustva metaboličkog sindroma.....	56

IV. 3. Povezanost između prisustva specifičnih navika trudnica i prisustva metaboličkog sindroma.....	59
IV. 4. Ispitivanje povezanosti između kategorija glikemije, hipertenzije, HDL, triglicerida i BMI i prisustva metaboličkog sindroma.....	62
IV. 5. Prognostički značaj metaboličkog sindroma u proceni toka trudnoće.....	68
IV.6. Prognostički značaj metaboličkog sindroma u proceni ishoda trudnoće i stanja ploda na rođenju.....	70
V DISKUSIJA.....	75
VI ZAKLJUČAK.....	105
VII LITERATURA.....	108

I UVOD U ISTRAŽIVANJE

I. 1. Metabolički sindrom – osnovni pojmovi, definicija i dijagnoza

Metabolički sindrom (MS), od ranije poznat kao metabolički sindrom X, Ravenov sindrom, kardiometabolički sindrom, sindrom X, sindrom insulinske rezistencije ili CHAOS (engl. *coronary artery disease, hypertension, atherosclerosis, obesity, and stroke*) (1) u literaturi se po prvi put pojavio tokom pedesetih godina prošlog veka. Međutim, MS preciznije je definisan tek 1970. godine kako bi bliže opisao udruženost različitih faktora rizika i dijabetesa.

Danas se termini MS, sindrom insulinske rezistencije i sindrom X, koriste za precizno definisanje udruženih abnormalnosti koje su povezane sa povećanim rizikom za razvoj dijabetes melitusa tipa 2 i aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti (2). U Evropi se i dalje, najčešće upotrebljava termin MS, dok se u Severnoj Americi, uglavnom koristi termin sindrom X ili sindrom insulinske rezistencije.

Uniformna definicija MS ne postoji. Danas su najaktuelnije četiri definicije MS, uz petu koja daje kriterijume za prevazilaženje razlika, a što je od višestrukog značaja u rutinskoj, kliničkoj praksi (3):

Kriterijumi **Svetske zdravstvene organizacije** (engl. *WHO*) (SZO) (4) za postavljanje dijagnoze MS su: postojanje dijabetes melitusa tipa 2, povišena vrednost

glukoze našte, intolerancija glukoze ili insulinska rezistencija, udruženi sa još dva ili više od navedenih kriterijuma:

- Obim struk/kuk > 90 cm kod muškaraca, > 85 cm kod žena
- Serumski trigliceridi ≥ 150 mg/d
- HDL holesterol < 35 mg/dl kod muškaraca, < 39 mg/dl kod žena
- Mikroalbuminurija > 20 mcg/min
- Arterijski krvni pritisak $\geq 140/90$ mmHg

Kriterijumi **Evropskog udruženja za istraživanje i smernice insulinske rezistencije** (engl. *European Group for the Study of Insulin Resistance Guidelines*) za MS podrazumevaju hiperinsulinemiju našte i dva ili više od ponuđenih kriterijuma (5):

- Glukoza našte $\geq 6,1$ mmol/l ali ne osobe obolele od dijabetes melitusa
- Krvni pritisak $\geq 140/90$ mmHg ili korišćenje antihipertenzivne terapije
- Trigliceridi > 2 mmol/l ili HDL holesterol < 1 mmol/l ili korišćenje hipolipemika
- Obim struk/kuk > 94 cm kod muškaraca ili > 80 cm kod žena

Prema definiciji **Međunarodnog udruženja za dijabetes** (engl. *International Diabetes Federation*) (6), MS predstavlja centralnu gojaznost (obim struka) udruženu sa još dva od navedenih kriterijuma:

- povišene vrednosti triglicerida u krvi (vrednosti veće od 150 mg/dl, odnosno 1,7 mmol/l)
- snižen HDL holesterol (vrednosti manje od 40 mg/dl, odnosno 1,03 mmol/l za populaciju muškaraca i vrednosti manje od 50 mg/dl, odnosno 1,29 mmol/l za populaciju žena)
- povišene vrednosti krvnog pritiska (sistolni > 130 mmHg, dijastolni > 85 mmHg)
- povišene vrednosti glikemije u krvi (vrednosti veće od 100 mg/dl odnosno 5,6 mmol/l) ili prethodno dijagnostifikovan dijabetes melitus tip 2.

U slučaju vrednosti glikemija iznad 5,6 mmol/l savetuje se test oralnog opterećenja glukozom (OGTT) ali nije neophodan za definisanje prisustva MS. Prema ovoj definiciji ukoliko je vrednost indeksa telesne mase (BMI) preko 30 kg/m² nije potrebno ni meriti obim struka.

Kriterijumi **Američkog koledža za endokrinologiju** (engl. *American College of Endocrinology*) (ACE) (7) za definiciju i dijagnozu MS podrazumevaju:

Prisustvo \geq 1 od ponuđenih kriterijuma:

- dijagnoza kardiovaskularnih bolesti (KVB), hipertenzija, sindrom policističnih jajnika ili *acanthosis nigricans*
- porodična anamneza za dijabetes melitus tip 2, hipertenziju ili KVB
- anamnestički podaci o gestacionom dijabetesu ili intoleranciji na glukozu
- pripadnici drugih rasa
- sedelački način života

- BMI > 25 kg/m² i/ili obim struka > 40 inča kod muškaraca, > 35 inča kod žena
- starost > 40 godina

i ≥ 2 od ponuđenih kriterijuma:

- trigliceridi > 150 mg/dl
- HDL holesterol: muškarci < 40 mg/dl, žene < 50 mg/dl
- krvni pritisak > 130/85 mmHg
- glukoza našte 110 – 125 mg/dl ili OGTT 140 – 200 mg/dl

(dijabetes je isključen iz ACE kriterijuma za sindrom insulinske rezistencije (IRS)).

I konačno, prema **Nacionalnom programu za edukaciju o holesterolu** Američkog udruženja kardiologa (engl. *National Cholesterol Education Program*) (NCEP) (8), MS se definiše u okolnostima kada su prisutna najmanje tri od pet predloženih kriterijuma:

- centralna gojaznost (obim struka ≥ 102 cm u populaciji muškaraca i ≥ 88cm u populaciji žena)
- dislipidemija (trigliceridi ≥ 1,7 mmol/l odnosno 150 mg/dl)
- dislipidemija (HDL < 40 mg/dl odnosno 1,03 mmol/l kod muškaraca i < 50 mg/dl odnosno 1,29 mmol/l kod žena)
- vrednosti sistolnog krvnog pritiska veće od 130 mm Hg i/ili dijastolnog krvnog pritiska veće od 85 mmHg
- vrednosti glikemija više od 6,1 mmol/l, odnosno 110 mg/dl

Ova definicija je i najprijemčivija u svakodnevnoj, kliničkoj praksi, obzirom da potvrđuje značaj isulinske rezistencije u sklopu MS ali i da je isključuje iz kriterijuma za postavljanje dijagnoze, jer je često komplikovana za rutinsko određivanje. NCEP

definicija je korišćena u najvećem broju dosadašnjih istraživanja obzirom na svoju jednostavnost, pa tako i u ovom istraživanju, u postavljanju dijagnoze MS kod trudnica.

Kod pacijenata sa MS primenjuje se pojedinačna terapija za bolesti koje čine komponente MS (antihipertenzivi, antidijabetici...), promena načina života u smislu higijensko - dijetetskog režima, regulisanja telesne težine (TT) i pojačane fizičke aktivnosti te izbegavanje stresnih situacija i eventualna psihoterapija.

I. 2. Istorijat

Najstariji podatak o preteči MS koji se može naći u literaturi, potiče iz dvadesetih godina prošlog veka, kada je švedski lekar **Kylin**, opisao trijas simptoma hipertenzije, hiperglikemije i gihta (9). Francuski lekar **Vague**, davne 1947. godine primetio je da gojaznost u gornjim delovima tela predstavlja predispoziciju za nastanak dijabetesa, ateroskleroze, gihta i kalkuloze (10). 1966. godine **Camus** po prvi put upotrebljava termin MS (trisindrom) i objavljuje da dijabetes, hipertenzija i giht povećavaju rizike za nastanak KVB (11).

Sedamdesetih godina prošlog veka, naučnici **Haller**, **Singer** i **Phillips** zvanično objavljuju termin MS, koji definišu kao povezanost gojaznosti, dijabetesa, hipertenzije, gihta i hiperlipoproteinemije, a koji predstavlja visok rizik za nastanak aterosklerotskih vaskularnih bolesti i infarkta miokarda.

1988. godina je od presudnog značaja jer je tada **Reaven** definisao sindrom X kao udruženost dijabetes melitusa tipa 2, hipertenzije, dislipidemije i poremećaja osetljivosti na insulin - insulinske rezistencije (12). Dislipidemiju je definisao kao visoke vrednosti triglicerida a niske vrednosti HDL holesterola. Reaven je najveći značaj dao insulinskoj rezistenciji ali nije uključio abdominalnu gojaznost.

Poslednjih godina, sa napretkom u istraživanju patofiziologije gojaznosti, u definiciju i kriterijume za dijagnostiku MS, uvršćeni su BMI indeks, odnos struk/kuk te postojanje abdominalne gojaznosti. MS u 21. veku, sa razvojem nauke i tehnologije, dobio je multidisciplinarni pristup i postao je predmet proučavanja različitih grana kako medicine i genetike, tako i perinatologije, a u okviru ginekologije i akušerstva.

I. 3. Učestalost metaboličkog sindroma

Koncept MS postoji samo nekoliko decenija, međutim potrebno je usaglasiti definiciju istog, kako bi se mogla uporediti učestalost MS u različitim populacijama širom sveta (13).

Učestalost MS u opštoj populaciji procenjuje se na 17 - 25%, dok u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) ona doseže i do 34,5% \pm 0,9% prema **Nacionalnom programu za edukaciju o holesterolu** Američkog udruženja kardiologa (engl. *National Cholesterol Education Program*) (14).

U Evropi, najviša učestalost MS je u Holandiji - 46 % a zatim u Grčkoj - 43,4 % ; u Aziji, najviša učestalost MS je u Indiji - 41,1% a najniža u Kini, što se objašnjava i činjenicom da je u Kini najmanja učestalost abdominalne gojaznosti; u Južnoj Americi, u Brazilu je najviša učestalost MS sa rekordnih 53% populacije (15). Gorenavedeni podaci dobijeni su na osnovu kriterijuma za postavljanje dijagnoze MS prema NCEP.

Istraživanja MS u populaciji trudnica nisu brojna, ali se zna da se učestalost MS u ranoj trudnoći kreće oko 3,3 - 10%, pri čemu ona raste sa porastom nedelja gestacije i BMI indeksom.

Najviša učestalost MS u trudnoći beleži se u toku poslednjeg trimestra kada je i najviši porast telesne težine trudnica - 30%, kao i u toku nekih patoloških stanja kao što su gestacioni dijabetes - gde učestalost MS doseže i do 36,4% (16) ili trudnoćom indukovana hipertenzija - u okviru koje se učestalost MS kreće oko 30% (17).

U Srbiji do sada nisu rađena istraživanja vezana za MS kod trudnica i ovo je prva, takva studija kod nas. Farmaceutska kuća Sanofi - Aventis pokrenula je nedavno istraživanje sa ciljem da se proceni učestalost faktora kardiometaboličkog rizika kod

pacijenata u Srbiji i ovo je prva, sveobuhvatna studija u Srbiji koja bi trebalo da ustanovi prevalencu MS i predstavlja priliku da se ovaj sindrom „raščlani“ na komponente i da se definiše značaj svake od komponenti u KVB (18).

Kriterijum za postavljanje dijagnoze MS imalo je 65,9 % muškaraca i 66,4 % žena u populaciji Srbije (18) što je od izuzetnog značaja. U ispitivanju MS kod dece u Vojvodini, analizirano je 206 ispitanika i primenom definicije sa specifičnim kriterijumima za decu i adolescente kod 29% ispitivane dece postavljena je dijagnoza MS (18). Ista studija daje podatak i da je na teritoriji grada Novog Sada 13,62% ispitanika rizično na MS sa verovatnoćom od 50% (18) što korelira sa drugim, evropskim saopštenjima koja se bave istraživanjem MS. Visoka učestalost MS je i očekivana u Vojvodini, obzirom da se u nekim regijama (Vojvodina, Beograd), broj osoba sa prekomerenom TT u pojedinim starosnim grupama kreće i do 60% (19).

I. 4. Etiologija i faktori rizika metaboličkog sindroma

Etiologija MS je još uvek nepoznata i u potpunosti neispitana. Iako se većina autora slaže da je osnovi bolesti gojaznost i insulinska rezistencija, poreklo MS moglo bi se tumačiti neadekvatnim načinom života (preobilna ishrana i nedovoljna fizička aktivnost), genetskim činiocima i stresom. Međutim, u svetu ostaje i dalje oprečno pitanje da li su gojaznost i insulinska rezistenca uzročnici MS, ili su oni posledice dugogodišnjeg metaboličkog poremećaja. Upravo zbog lakšeg sagledavanja etiologije ove bolesti, ispitani su faktori rizika za njen nastanak. Veći broj faktora rizika, govori u prilog i veće verovatnoće za nastanak MS (3).

Faktori rizika za MS su (7):

- 1). gojaznost: BMI > 25 kg/m² ili obim struka > 102 cm kod muškaraca i > 88 cm kod žena (10 – 15% manje za one koji nisu bele rase)
- 2). osobe koje se slabije kreću/sedelački način života
- 3). godine starosti > 40 godina
- 4). pripadnici drugih rasa (Latinoamerikanci, Afrikaneri...)
- 5). dijabetes mellitus tip 2, KVB u porodici
- 6). porodična anamneza intolerancije glukoze ili gestacionog dijabetesa
- 7). osobe sa *acanthosis nigricans*
- 8). sindrom policističnih jajnika (PCOSy)
- 9). nealkoholno oboljenje jetre

Pored navedenih faktora rizika za MS, dokazano je da i pušenje, alkohol, nedovoljna koncentracija hormona rasta i stres, doprinose nastanku MS.

Danas je ipak najaktuelnija genetska teorija o nastanku MS. Smatra se da je MS pologenska i multifaktorijalna bolest koja nastaje sadejstvom genetskih faktora i faktora spoljašnje sredine.

Sve komponente MS se ubrajaju u multifaktorijalna svojstva a multifaktorijalno svojstvo je svojstvo na koje utiče čitav skup faktora, odnosno mnogi genetički faktori, faktori spoljašnje sredine kao i njihovo međusobno delovanje (18). Upravo zbog toga postoji mali uspeh u identifikaciji gena koji determinišu kompleksna svojstva (18). Danas su otkrivena dva najvažnija gena koja utiču na metabolizam lipida a koja su direktno povezana sa nastankom MS. To su **apoE** i **LRP1** geni.

Humani **apoE** gen se nalazi na 19q13.2 hromozomu i ima ulogu u transportu holesterola i metabolizmu lipoproteinskih čestica, imunoregulaciji, regeneraciji nerava i aktivaciji nekih lipolitičkih enzima kao što su heparin lipaza, lipoprotein lipaza i lecitin holesterol aciltransferaza. Dokazana je njegoa direktna povezanost sa koronarnom bolešću srca, MS, gojaznošću, vezivanjem tireoidnog hormona kao i nastankom Alchajmerove bolesti (18).

Humani **LRP1** gen se nalazi na 12q13 -14 hromozomu i ima ulogu u diferencijaciji adipocita, zaštiti od ateroskleroze, inflamatornom odgovoru u plućima i regulaciji propustljivosti krvno - moždane barijere.

Područja genoma koja su odgovorna ili povezana sa mehanizmom nastanka MS uključuju sledeće hromozome: 1, 2, 3, 4, 12, 14, 15, 17, 18 i 19 (18). U tabeli br. 1 navedeni su geni koji su dokazano povezani sa nastankom MS (18):

Tabela 1. Geni povezani sa MS (Jovanović, 2014)

Fenotip	Geni koji kodiraju:
GOJAZNOST	Leptin, leptin receptor, melanokortin receptor, proopiomelanokortin
REGULACIJA MEHANIZMA SMK	Adiponektin, β - adrenergički receptori, lipaze, protein za vezivanje masnih kiselina - 2
UTICAJ NA INSULINSKU SENZITIVNOST	Peroksizom proliferator-aktivirani receptor γ , glikoprotein PC - I, supstrate insulinskih receptora, glikogen sintetazu skeletnih mišića I, kalpain - 10
UTICAJ NA METABOLIZAM LIPIDA	CD36, Apolipoprotein E , 11 β - Hidroxisteroid dehidrogenaza tip I, uzvodni transkripcioni faktor I, lipoproteinske receptore (LRP1)
INFLAMACIJA	Tumor nekroza faktor - α , C reaktivni protein

I. 5. Patogeneza metaboličkog sindroma

Kao i etiologija, i patogeneza MS je nedovoljno ispitana jer je veoma složena i komplikovana. I pored intenzivnog istraživanja na ovom polju, patofiziološka osnova MS još uvek nije u potpunosti razjašnjena (2, 20). U originalnom Reaven - ovom opisu (21) navodi se da je u osnovi ovog oboljenja insulinska rezistencija, generalizovani metabolički poremećaj.

Poslednjih godina sve veći značaj se pripisuje centralnom tipu gojaznosti i izmenjenoj metaboličkoj aktivnosti disfunkcionalnog masnog tkiva (22). Međutim, bez obzira na to šta je inicijalni okidač MS, većina autora se danas slaže sa činjenicom da patofiziološku osnovu ovog oboljenja čini hiperinsulinemija i izmenjena produkcija adipocitokina u metabolizmu lipida (2, 20).

I. 5. 1. Insulinska rezistencija

Insulin je hormon koga stvaraju β ćelije Langerhansovih ostrvaca pankreasa. Sastoji se iz dva alfa i dva beta lanca povezanih disulfidnim vezama, što ga čini proteinom male molekulske mase. Njegova osnovna uloga u organizmu je kontrola metabolizma ugljenih hidrata, masti i proteina.

Insulinska rezistencija je stanje u kome ćelije organizma ne reaguju na dejstvo insulina tako da insulin ne može da ostvari svoj biološki efekat. Insulin je pri tome prisutan u koncentracijama koje su inače efikasne kod zdravih ljudi. Kako bi se suprotstavio otporu ćelija, organizam stvara povećane količine insulina, njegov nivo u krvi se povećava i nastaje hiperinsulinemija (23). Ona počinje i razvija se u masnom

tkivu, jetri i mišićima.

Iako se zbog velikog, javno - zdravstvenog značenja naglašava njena veza sa šećernom bolešću i KVB, insulinska rezistencija povezana je i sa velikim brojem drugih, kliničkih entiteta - dislipidemija, visceralna gojaznost, maligne bolesti, nealkoholna masna jetra, PCOSy, poremećaji koagulacije i fibrinolize te zapaljenski procesi (24). Insulinska rezistencija nastaje kao posledica dejstva spoljašnjih ili unutrašnjih faktora. U spoljašnje fakore spadaju nepravilna ishrana i nedovoljna fizička aktivnost, starija životna dob, lekovi, povećana sekrecija antagonista insulina, glukotoksičnost, lipotoksičnost i primena insulina. Na unutrašnje faktore se pre svega odnose genetski faktori, i oni se klasifikuju na (24):

1. **Prereceptorske** - mutacije insulina i antiinsulinska antitela
2. **Receptorske** - smanjen broj receptora tj. nemogućnost aktivacije tirozin kinaze, smanjeno vezivanje insulin, mutacije receptora i antitela insulinskih receptora
3. **Postreceptorske** - poremećaj prenosa signala i mutacije transporta glukoze
4. **Kombinovane poremećaje** - receptorski i postreceptorski

Kao odgovor zdrave, β ćelije pankreasa na insulinsku rezistenciju nastalu kao posledicu spoljašnjih ili unutrašnjih faktora, dobijamo stanje hiperinsulinemije i normoglikemije, a kao odgovor oštećene, β ćelije pankreasa dobijamo relativni nedostatak insulina i hiperglikemiju, odnosno intoleranciju glukoze i dijabetes mellitus.

Iako molekularna osnova insulinske rezistencije nije razjašnjena, njene metaboličke posledice su rezultat interakcije insulinske rezistencije sa dejstvom kompenzatorne hiperinsulinemije u organima koji zadržavaju normalnu osetljivost na insulin (25).

Kompenzatorna hiperinsulinemija nastaje kao posledica pojačane aktivnosti β ćelija pankreasa koje pokušavaju da održe normoglikemiju zbog postojanja insulinske rezistencije u masnom i mišićnom tkivu. Ali, kompenzatorna hiperinsulinemija dovodi i do niza poremećaja u tkivima koja su osetljiva na insulin.

Insulinska rezistencija će shodno svemu gore navedenom, dati promene u metabolizmu ugljenih hidrata, masti i proteina. U metabolizmu ugljenih hidrata, insulinska rezistencija će delovati inhibitorno na dejstvo insulina koji fiziološki pojačava glikolizu a smanjuje glikoneogenezu. U metabolizmu masti, sprečiće insulin da stimuliše lipogenezu a u metabolizmu proteina inhibiraće sintezu proteina.

Takođe, oko 25% ljudi sa insulinskom rezistencijom ima normalne rezultate OGTT testa, što govori u prilog da je ta populacija pod povećanim rizikom za nastanak dijabetes melitusa (24). **Pima Indijanci** koji žive na granici Meksika i SAD imaju najveću učestalost insulinske rezistencije i dijabetes melitusa tipa 2 u svetu.

Insulinska rezistencija se danas i dalje teško dijagnostifikuje jer ne postoji test koji bi se koristio u rutinskoj, kliničkoj praksi. Određivanje koncentracije insulina u plazmi je retko i skupo, te se uglavnom izvodi u visokospecijalizovanim laboratorijama endokrinoliških klinika u cilju naučnih istraživanja. Metode merenja nisu standardizovane; razlikuju se rezultati u okviru laboratorija, što je problem u poređenju rezultata i daljoj dijagnostici. Danas je u upotrebi **HOMA IR** (engl. *Homeostasis Model Insulin Resistance Assessment*) indeks koji se najčešće koristi u naučnim radovima i prospektivnim, epidemiološkim studijama. To je metod za procenu funkcije β ćelija pankreasa i insulinske rezistencije a na osnovu vrednosti glukoze našte, insulina i C - peptida (26):

$$\text{HOMA IR indeks} = \text{glukoza našte} \times \text{insulin bazalni} / 25$$

I. 5. 2. Centralna (abdominalna, visceralna) gojaznost

Prema SZO, gojaznost je oboljenje koje se karakteriše uvećanjem masne mase tela u meri koja dovodi do narušavanja zdravlja i niza komplikacija (19, 27). Gojaznost nastaje usled energetske suficita, tj. kada energetska unos premaši energetska potrošnja potrebnu za održavanje bazalnog metabolizma i fizičku aktivnost (19, 20).

Na osnovu distribucije masno - tkivnih rezervi, razlikuju se dva tipa gojaznosti:

1). ginoidni tip gojaznosti / tip kruške / periferni tip / subkutani tip: nakupljanje masnog tkiva uglavnom potkožno, u predelu karličnog pojasa, butina, bedara, glutealne regiji. Kod ovog tipa gojaznosti metaboličke komplikacije su retke.

2). androidni tip gojaznosti / tip jabuke / centralni tip / visceralni tip: deponovanje masnog tkiva u predelu grudnog koša, epigastrijuma i unutrašnjih organa.

Osobe sa centralnim tipom gojaznosti imaju visoki rizik za razvoj insulinske rezistencije i hiperinsulinizma te MS, ateroskleroze, KVB i hipertenzije, hiperlipoproteinemije, diabetes melitusa tip 2, pa čak i nekih oblika maligniteta (20).

Za procenu distribucije masnog tkiva, posebno odnosa androidne i ginoidne gojaznosti, pouzdane podatke dobijamo iz **odnosa struk/kuk** (engl. *W/H*). Odnos iznad 0,85 upućuje na visceralnu gojaznost (28).

Odavno je poznato da je masno tkivo, metabolički, aktivno tkivo. Adipociti, ćelije masnog tkiva, sintetišu tumor - necrosis factor alfa (TNF - α), adiponektin, leptin,

inhibitor aktivatora plazminogena 1 (PAI - 1), interleukin 6 (IL - 6) i rezistin. Ovi hormoni regulišu osetljivost na insulin.

Leptin, jedan od najznačajnijih hormona masnog tkiva sa najvišim uticajem na stanje uhranjenosti, kao i rastući broj citokina, pokazali su kako uz endokrine efekte na različita ciljna tkiva imaju i parakrini efekat. Pored citokina, za nastanak insulinske rezistencije dokazan je i značaj TNF- α i adiponektina (20, 24, 29). Leptin je polipeptidni hormon koji nastaje isključivo u adipocitima. Koncentracije leptina rastu u uslovima viška masnog tkiva, povišenog insulina i kortizola. Žene imaju dvostruko viši nivo koncentracije leptina od muškaraca, a dokazano je da su kod gojaznih osoba, koncentracije leptina značajno više nego kod normalno uhranjenih osoba (20, 29).

Etiologija ovog tipa gojaznosti je i dalje nepoznata. Godine, pol, rasa i genetika mogu da budu neki od etioloških faktora za nastanak visceralne gojaznosti. Posebni mehanizmi su odgovorni za skladišćenje visceralne masti a oni uključuju reproduktivne hormone, lokalnu produkciju kortizola u masnom tkivu, hormon rasta i fruktozu (30).

Kod ljudi sa visceralnom gojaznošću, dokazani su povišeni nivoi hormona kortizola u serumu. Sa druge strane, povećani odnos struk/kuk govori u prilog smanjenog nivoa reproduktivnih hormona i smanjenog nivoa hormona rasta. Visoke vrednosti kortizola i insulina i niske vrednosti reproduktivnih hormona i hormona rasta dovode do pojačane sinteze lipida.

Danas se smatra da povišen nivo slobodnih masnih kiselina (SMK) povezuje insulinsku rezistenciju i visceralnu gojaznost (24). Insulinska rezistencija deluje na mišićno tkivo izazivajući posledično pojačanu oksidaciju SMK, što dalje ima za posledicu smanjeno iskorišćavanje glukoze. Sa druge strane, insulinska rezistencija deluje na masne ćelije što stimuliše sintezu SMK, koje u jetri stimulišu oksigenaciju

SMK ali i povećavaju glukoneogenezu (24). Tako se dolazi do zaključka da insulinska rezistencija i visceralna gojaznost predstavljaju značajne patofiziološke činioce u nastanku MS a koji imaju kako pojedinačni tako i udruženi učinak.

I. 6. Metabolička specifičnost dijabetes melitusa i podrška gojaznosti

Dijabetes melitus je stanje hronične hiperglikemije nastalo dejstvom zajedništva naslednih faktora i činilaca spoljašnje sredine ili hronični poremećaj metabolizma koji se karakteriše hiperglikemijom udruženom sa poremećajima metabolizma lipida i proteina. Osnovni uzrok poremećaja je apsolutni ili relativni nedostatak insulina (31, 32).

Fiziološka dejstva insulina su odavno poznata. Insulin deluje na metabolizam ugljenih hidrata tako što pojačava glikolizu a smanjuje glikoneogenezu. Na taj način, pospešuje ulazak glukoze u ćelije mišića; pospešuje ulazak glukoze, skladišćenje i iskorišćavanje u jetri a višak glukoze pretvara u masne kiseline i deponije ih u masnom tkivu. Na metabolizam masti, insulin deluje kao „čuvar“ masti tj. pospešuje lipogenezu a na metabolizam proteina deluje pospešujući sintezu proteina. Nedostatak insulina u dijabetes melitusu pospešuje glikogenolizu i glukoneogenezu. Glukoza ne ulazi u ćeliju i nastaje **hiperglikemija** (32).

Smanjena tolerancija na glukozu ili intolerancija glukoze je pretklinički oblik dijabetesa kod osoba koje imaju određen poremećaj metabolizma glukoze ali bez hiperglikemije i kliničkih znakova dijabetes melitusa (32). Javlja se kod dijabetičara, gojaznih osoba, u starosti i kod trudnica. Otkriva se OGTT testom, gde su vrednosti glikemija u drugom satu između 8 i 11 mmol/L.

Gojaznost ima značajnu ulogu u nastanku i razvoju dijabetes melitusa. U gojaznih, β ćelije pankreasa postaju manje osetljive na stimulaciju povišenim vrednostima glukoze u krvi pa se nivo insulina u krvi ne povećava kada je potrebno. Gojaznost i

smanjuje broj insulinskih receptora u ciljnim tkivima za insulin u čitavom organizmu te tako i raspoložive količine insulina postaju manje osjetljive u podsticanju njegovih uobičajenih metaboličkih efekata (33).

Insulin nezavistan dijabetes javlja se u pojedinim porodicama, gde je pored dijabetesnog nasleđa potreban i faktor sredine - gojaznost i insulinska rezistencija. Gojaznost u trajanju od deset godina dovodi do dijabetesa ali samo kod osoba sa dijabetesnim nasleđem (32).

U gojaznih osoba povećava se broj adipocita koji zahteva povećanu koncentraciju insulina. β ćelije pankreasa pojačavaju svoju aktivnost što posledično dovodi do hiperinsulinemije. Hiperinsulinemija smanjuje osjetljivost receptora i osjetljivost na insulin, što dovodi do pojačane produkcije glukagona i hipergligemije (33).

Novije teorije kažu da hormon **rezistin**, koji se sintetise u adipocitima povezuje gojaznost sa dijabetesom, mada je patofiziološki mehanizam još uvek nepoznat (34).

I. 7. Metabolička specifičnost trudnoće i podrška gestacionom dijabetesu

Trudnoća je stanje insulinske rezistencije, što se objašnjava delovanjem mnogobrojnih reproduktivnih hormona od kojih je najznačajniji svakako, humani **placentni laktogen (HPL)** (20). Danas se zna da citokini, posebno u TNF - α (verovatno placentarnog porekla) predstavljaju značajan faktor u nastajanju insulinske rezistencije u trudnoći. Stoga stepen insulinske rezistencije tokom trudnoće zavisi primarno od pregaravidne maternalne insulinske rezistencije koja je prilično promenljiva, i sekundarno, u oko 40 do 50% , od placentnih faktora (20).

Posteljica je organ koji nastaje tokom trudnoće i koji pokazuje izuzetnu metaboličku aktivnost jer luči veoma, veliki broj raznolikih hormona. To je prolazan organ koji u trudnoći omogućava nesmetani razvoj ploda. Sastoji se iz tkiva embrionalnog porekla (chorion frondosum) i tkiva majke (decidua basalis). Njene osnovne funkcije su hormonsko - sekretorna, nutritivna, respiratorno - ekskretorna i zaštitna (35).

U sinciotrofoblastu se sintetišu steroidni i peptidni hormoni. Od steroidnih hormona najznačajniji su estrogeni (eston, estradiol i estriol), progesteron, androgeni i kortikosteroidi. Od peptidnih hormona najznačajniji su **humani horionski gonadotropin (HCG), HPL** i ostali specifični hormoni trofoblasta (humani horionski tireotropin, humani horionski adenokortikotropin, peptidi posteljice sa oslobađajućim i inhibišućim dejstvom, relaksin, endogeni opijati).

HPL je polipeptid koji se sastoji iz 190 aminokiselina povezanih sa dve sulfidne veze. Počinje sa sekrecijom između druge i četvrte nedelje gestacije a u cirkulaciji se pojavljuje od pete nedelje gestacije. Njegova osnovna uloga je da sprečava

hipoglikemiju majke tako što povećava koncentraciju glukoze u krvi tj. štedi glukozu tako što indirektno povećava rezistenciju na insulin a direktno povećava glikoneogenezu (35).

HPL je antagonist insulina i njegova fiziološka dejstva su: inhibicija glikolize i stimulacija glikoneogeneze (zato ga zovu i **dijabetogeni faktor trudnoće**), deluje lipolitički i dovodi do sinteze proteina. Osnovna razlika između hormona rasta (engl. *growth hormon*) i HPL je da se koncentracije hormona rasta smanjuju u toku hiperglikemije a HPL se produkuje nezavisno od vrednosti glukoze u krvi.

Hormoni koji dovode do rasta i razvoja fetusa čine mobilizaciju nutritivnih resursa majke, pre svega glukoze, čineći je dostupnom za fetus. HPL ima ključnu ulogu u nastanku intolerancije glukoze u trudnoći zbog izuzetno jakih lipolitičkih i anti - insulinskih efekata.

Periferna osetljivost na insulin se smanjuje za 50% u trećem trimestru u odnosu na prvi trimestar. Upravo ova kombinacija povećane mobilizacije glukoze i smanjene osetljivosti na insulin dovodi do rizika za nastanak dijabetesa melitusa u trudnoći (36). Međutim, neće sve žene oboleti od dijabetesa melitusa. Samo one kod kojih je rezervni kapacitet pankreasa smanjen, te u trudnoći dolazi do nedovoljno povećanog lučenja insulina oboleće od gestacionog dijabetesa melitusa (31, 36). Gestacioni dijabetes nosi rizik za nastanak dijabetesa melitusa tipa 2 majke, rizik za nastanak gojaznosti kod majke i rizik za nastanak intolerancije glukoze kod potomaka (37).

U patogenezi gestacionog dijabetesa pored uloge feto - placentne jedinice, postoji i velika uloga masnog tkiva (38). Masno tkivo koje nije samo depo energije već i metabolički aktivno tkivo, sintetiše niz faktora (adipocitokini) od kojih se mnogi ponašaju kao hormonima slični faktori. **Adipocitokini** (leptin, adiponektin, TNF - α ,

IL - 6, rezistin, visfatin, apelin) regulišu maternalni metabolizam i gestacionu insulinsku rezistenciju (38).

Faktori rizika za nastanak gestacionog dijabetesa su (39):

1. **Maternalni:** starija životna dob, multiparitet, gojaznost pre trudnoće, visok porast TT u trudnoći, niske žene, mala telesna težina na rođenju, α - talasemija, PCOSy, ishrana bogata zasićenim mastima.
2. **Porodična anamneza:** dijabetes melitus u porodici, gestacioni dijabetes kod majke
3. **Akušerska anamneza:** kongenitalne malformacije, mrtvorodenost, fetalna makrozomija, carski rez, predhodni gestacioni dijabetes
4. **Trudnoća:** hipertenzivni sindrom u trudnoći, višestruka trudnoća, visoke koncentracije serumskog gvožđa
5. **Zaštitni faktori:** mlađa životna dob i konzumacija alkohola

Učestalost gestacionog dijabetesa kreće se od 2 - 9% u odnosu na ukupan broj porođaja i povezan je sa značajnom stopom maternalnih i fetalnih komplikacija (40).

Rizik od perinatalnog mortaliteta nije povišen (40, 41) ali je povišen rizik od makrozomije, ramene distocije, porođajnih povreda (frakture kostiju i oštećenja nerava), hipoglikemije, intolerancije glukoze, gojaznosti i lošijeg intelekta kod dece te visok rizik za kasniju pojavu dijabetesa u majki (39).

Zbog svega ovog, od izuzetnog je značaja na vreme prepoznati rizičnu grupu pacijentkinja i svesti postojeće rizike na minimum. Antenatalno testiranje podrazumeva patološki OGTT test nakon 28 nedelje gestacije, odnosno vrednosti glikemije u 2. satu

iznad 11 mmol/L (dvočasovni OGTT test sa 75g glukoze). Glikemijski ciljevi tokom trudnoće komplikovane gestacijskim dijabetes melitusom ili dijabetes melitusom su vrednosti glikoziliranog hemoglobina HbA1C manje od 6,5% do 20 nedelje gestacije tj. vrednosti manje od 5,6% nakon 20 nedelje gestacije. Prva postpartalna kontrola trudnica vrši se 6 - 12 nedelja postpartalno, kada se ponavlja dvočasovni OGTT test sa 75g glukoze. Nakon toga svake 3 godine savetuje se glikemija našte, OGTT test, HbA1C i glikemija tokom dana.

I. 8. Klinička slika metaboličkog sindroma

Pacijenti oboleli od MS obično izgledaju nalik na obolele od Kušingovog sindroma, mada to ne mora biti pravilo. Najčešće su u pitanju gojazne osobe i to gojazne od ranog detinjstva, sa abdominalnim tipom gojaznosti u gornjim delovima tela, kod kojih će vremenom da se pojave i višestruki faktori rizika a potom i hipertenzija i dijabetes. U krajnjem stadijumu, javiće se aterosklerotsko - kardiovaskularno oboljenje koje se komplikuje trombozom, aritmijom i srčanom insuficijencijom (9).

Norman Kaplan uveo je termin „**smrtonosni kvartet**“ u čiji sastav ulaze abdominalna gojaznost, intolerancija glukoze, hipertrigliceridemija i hipertenzija (42). Pored biohemijskih parametara dobijenih laboratorijskim analizama, fizikalnog pregleda i svakako porodične anamneze, oboleli od MS često i konzumiraju alkohol, puše, izloženi su stresu i skloni su promenama raspoloženja - depresiji, anksioznosti i sl. te ne upražnjavaju bilo kakve oblike fizičke aktivnosti. Kada je u pitanju populacija žena, to su najčešće pacijentkinje sa PCOSy ili gojazne trudnice obolele od hipertenzivnog sindroma u trudnoći te gestacionog dijabetesa.

Sa druge strane, MS se može otkriti slučajno, kada se pacijenti jave na pregled zbog neodređenih tegoba a koje govore u prilog dijabetesa ili KVB, pa se uz rutinske, laboratorijske analize dođe do dijagnoze MS.

I. 9. Terapija metaboličkog sindroma

Osnovni princip lečenja metaboličkog sindroma je promena načina života (engl. *way of life*), koju podrazumeva dijetetsko - higijenski režim uz povećanje fizičke aktivnosti. Prestanak pušenja i konzumacije alkohola je neophodan. Pored ovoga, svakako je potrebno uvesti medikamentoznu terapiju u slučajima gde je precizno dijagnostifikovana hipertenzija i/ili dijabetes melitus kao i stres, depresija ili anksioznost.

I. 9.1. Higijensko dijetetski režim/dijeta

a). Ishrana za dijabetičare: Mora biti strogo kontrolisana i razlikuje se kod dijabetes melitusa tipa 1 i dijabetes melitusa tipa 2.

U slučaju dijabetes melitusa tipa 1, koji je insulin zavisian dijabetes, ishrana se planira prema ordiniranju insulina, poželjno je pet do šest obroka tokom dana i najvažniji je poslednji obrok pred spavanje kako tokom noći ne bi došlo do hipoglikemije. U slučaju dijabetes melitusa tipa 2, koji je insulin nezavisian dijabetes, hrana mora biti raspoređena u najmanje tri obroka, ishrana mora da bude raznovrsna, uz zabranu unošenja slatkiša i šećera kao i hleba i testenina za oba tipa bolesti.

Glikemijski indeks (GI): različite namirnice pokazuju različite efekte na nivo glukoze u krvi. GI pokušava da odredi ove efekte procenjujući koliko svaki gram dostupnih ugljenih hidrata u hrani podiže nivo glukoze u krvi nakon konzumiranja te hrane a u odnosu na potrošnju čiste glukoze koja ima glikemijski indeks 100 (43).

Hrana sa niskim GI dovodi do blagog povećanja glukoze u krvi i veoma verovatno povoljno utiče na HDL kao i snižavanje triglicerida u krvi (44). Svim gojaznim osobama a naročito onima sa hiperglikemijom, preporučuje se hrana niskog GI (45) a primeri su dati u tabeli 2 (46):

Tabela 2. Glikemijski indeksi u hrani

(http://en.wikipedia.org/wiki/Glycemic_index)

Klasifikacija	GI	Primeri
Nizak GI	≥ 55	integralne žitarice, pasulj, povrće, voće, pečurke, čili
Srednji GI	56- 69	pšenica, pirinač, kuvani krompir, suve šljive, suvo grožđe, banane
Visoki GI	≤ 70	Beli hleb, beli pirinač, kukuruzne pahuljice, glukoza, maltoza

b). Ishrana za hipertoničare: danas je najpoznatija tzv. **DASH - dijeta** (engl. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) ili dijetalni pristup sprečavanju hipertenzije. Ova dijeta preporučuje unos raznolike ishrane u kojoj dominira povećani unos mlečnih proizvoda sa niskim vrednostima mlečnih masti, voća i povrća (47).

Takođe su u upotrebi i tzv. **South Beach dijeta i Mediteranska dijeta** (44):

South Beach dijeta je podeljena u dve faze: u prvoj, kako bi se brzo izgubilo nekoliko kilograma i motivisao bolesnik, izbegavaju se ugljeni hidrati, dok je druga faza

zapravo mediteranska ishrana u kojoj su zastupljeni riba, piletina, nezasićene masne kiseline, povrće, voće, vlaknasta hrana kao i sva hrana sa niskim glikemijskim indeksom (44).

Mediteranska dijeta bazira se na pojačanoj telesnoj aktivnosti, dok je u ishrani najviše zastupljeno povrće, voće, orašasto voće, maslinovo ulje, cerealije, umereno riba, mleko, sir, jogurt i piletina a vrlo malo crvenog mesa i zasićenih masnih kiselina (44).

Obolelima od hipertenzije se svakako preporučuje ishrana sa smanjenim sadržajem soli do 2g natrijum - hlorida dnevno, smanjeni unos masti kao i suvomesnatih proizvoda. Veoma je važan prestanak pušenja i konzumacije alkohola.

c). Ishrana protiv gojaznosti: Procena stanja uhranjenosti obuhvata niz složenih postupaka, mada je komitet eksperata SZO preporučio izračunavanje **INDEKSA TELESNE MASE** (ITM, BMI – body mass index) kao najpovoljnijeg za ocenu stanja uhranjenosti, ukazujući istovremeno na rizike od razvoja komorbiditeta (20, 48).

BMI predstavlja odnos između telesne težine izražene u kilogramima i kvadrata telesne visine izražene u metrima:

$$\text{BMI}(\text{kg}/\text{m}^2) = \text{telesna težina (kg)} / \text{kvadrat telesne visine (m}^2 \text{)} (49).$$

Preporuka SZO je da se klasifikacija stanja uhranjenosti odraslih obavlja prema vrednostima BMI, opisanih i prikazanih u tabeli 3 (20, 50):

Tabela 3. Klasifikacija stanja uhranjenosti prema vrednostima BMI (Kontić, 2009)

pothranjenost	BMI < 18,50 kg/m²
normalna uhranjenost	18,50 kg/m² < BMI < 24,99 kg/m²
prekomerena težina	25,00kg/m² < BMI < 29,99 kg/m²
gojaznost I stepena	30,00 kg/m² < BMI < 34,99 kg/m²
gojaznost II stepena	35,00 kg/m² < BMI < 39,99 kg/m²
gojaznost III stepena	BMI > 40,00 kg/m²

Trudnice i žene u laktaciji, deca u fazi rasta i razvoja, osobe sa deformitetima kičme i sportisti spadaju u posebnu grupu kod kojih se BMI ne može primeniti obzirom na konstantno povećavanje telesne težine i telesne visine, i/ili nemogućnost merenja telesne visine, te se kod njih se primenjuju drugi standardi u proceni stanja uhranjenosti (19, 20).

Postoji veoma, veliki broj dijeta koje se preporučuju gojaznima i svakako, iskusan nutricionista i dijeto - terapeut mogu da odrede koji tip dijete treba sprovesti i koji će dati najbolje rezultate. Opšta mera, kada je u pitanju MS je redukciona dijeta sa smanjenjem unosa za 500 do 1000 kcal i izbalansirana ishrana. Ovo, dnevno smanjenje kalorijskog unosa, smanjuje telesnu težinu a time i rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti: smanjenje TT za 20%, smanjuje rizik od KVB za 40%, a smanjenje TT za 5 - 10% značajno poboljšava krvni pritisak, nivo glukoze u krvi i nivo triglicerida (51, 52).

Dijagnozu gojaznosti u trudnoći veoma je teško postaviti, obzirom da se odnos struk/kuk ne može izmeriti, kao ni BMI, jer se telesna težina trudnice progresivno uvećava sa odmicanjem trudnoće. Shodno tome, dijagnozu gojaznosti u trudnoći moguće je postaviti samo prilikom prvog ginekološko - akušerskog pregleda, a odmah nakon izostanka menstruacije. Taj BMI je najpribližniji pregravidarnom i on se uzima kao kriterijum za procenu stanja uhranjenosti trudnica (49). Takođe, neophodno je i uporedno praćenje telesne težine trudnice sa redovnim ginekološko - akušerskim pregledima i laboratorijskim analizama.

Drastično uvećanje TT u pojedinim fazama trudnoće, govori u prilog poremećaja u ishrani trudnice koje može voditi u gojaznost, intoleranciju glukoze, gestacioni dijabetes ili hipertenzivni sindrom u trudnoći.

Gojaznim trudnicama se ne preporučuju dijete i povećanje fizičke aktivnosti zbog:

- 1). razvoja ketoze i ketonurije usled povišenog katabolizma masti
- 2). rizika za pojavu smanjenja telesne težine novorođenčeta (49).

Trudnicama koje su gojazne zatrudnele, preporučuje se niže, ukupno povećanje TT, odnosno za 0,3 kg nedeljno, u drugom i trećem trimestru (53). Osim onima sa visoko - rizičnim trudnoćama, savetuju se umerene šetnje i plivanje (samo u moru ili reci; nikako u bazenima i zatvorenim kupalištima).

I. 9.2. Povećanje fizičke aktivnosti

Prema definiciji SZO, pod fizičkim vežbanjem podrazumeva se kontinuirana fizička aktivnost u trajanju od 30 minuta, najmanje tri puta nedeljno, intenzitetom koji je,

zavisno od uzrasta, 25 - 30% viši od pulsa mirovanja (54). To su sve, one aktivnosti koje dovode do ubrzavanja metabolizma.

Smanjena fizička aktivnost, jedan je od vodećih uzroka nastanka MS, jer na taj način nastaje abdominalna gojaznost, rastu trigliceridi u krvi i nastaje insulinska rezistencija dok povećana fizička aktivnost povećava insulinsku osetljivost, raste nivo HDL - holesterola i smanjuje se nivo triglicerida (44).

Preporučuje se postepeno uvođenje svakodnevne fizičke aktivnosti koja mora biti pod nadzorom lekara. Pacijentima iznad 35 godina starosti, uz sve laboratorijske analize i fizikalni pregled, savtuje se pre započinjanja programa i elektrokardiografija (EKG) te eventualni ergo test. Veliki oprez moraju biti pacijenti sa već dijagnostifikovanim KVB, koji zahtevaju specifičan i strogo kontrolisan tretman.

U tabeli 4, vidi se shematski prikaz terapije MS (44).

Tabela 4. Primena terapije prema osnovnoj karakteristici metaboličkog sindroma (Prašek 2004)

Dominantna karakteristika metaboličkog sindroma	Terapija
Abdominalni adipozitet – visceralni tip	Niskokalorična ishrana Pojačana fizička aktivnost
Aterogena dislipidemija – HDL snižen, trigliceridi i LDL povišeni	Smanjenje TT Mediteranska dijeta, smanjenje unosa ugljenih hidrata, povećan unos nezasićenih masti i vlaknaste hrane, belančevine iz soje i riba, hrana niskog glikemijskog indeksa; lekovi: omega 3, fibrati, niacin, statini
Hipertenzija	Smanjenje TT, redukcija soli u ishrani, DASH dijeta, lekovi
Hiperglikemija	Smanjenje TT, mediteranska dijeta, smanjenje ugljenih hidrata, peroralni hipoglikemici
Povišen LDL	Redukcija zasićenih masti i holesterola, unosi hranu bogate biljnim masnoćama, proteini iz soje, vlaknasta hrana, lekovi – statini
Povišen PAI 1, protrombotična stanja	acetilsalicilna kiselina

I. 9. 3. Medikamentozna terapija metaboličkog sindroma

Medikamentozna terapija MS podrazumeva primenu medikamenata u strogo indikovanim situacijama kada je precizno dijagnostifikovan dijabetes melitus, hipertenzija, KVB, stres parćen depresijom ili anksioznošću.

Lečenje dijabetesa melitusa podrazumeva primenu orlnih antidiijabetika ili insulina, u zavisnosti od tipa dijabetesa i glikoregulacije. Lečenje hipertenzije podrazumeva veliku grupu antihipertenziva obično u kombinaciji sa blagim sedativima i anksioliticima. Danas se ordiniraju i lekovi protiv dislipoproteinemija čija je osnova prevencija KVB. Većina pacijenata konzumira kombinaciju od nekoliko medikamenata koja ima najbolji terapijski efekat.

Pacijentima koji su izloženi svakodnevnom i dugotrajnom stresu, emotivne ili poslovne prirode, a koji vodi u dalje, psihijatrijske poremećaje, savetuju se konsultativni pregledi psihijataru kao i uvođenje anksiolitičke, antidepresivne ili antipsihotične terapije u zavisnosti od tipa poremećaja.

Svakako ne bi trebalo završiti poglavlje a ne napomenuti da je savremeni terapijski pristup lečenju pacijenata sa MS takozvani ABCDE pristup (skraćeno od engleskih reči: „A“ – *assessment of cardiovascular risk and aspirin therapy* (procena kardiovaskularnog rizika i terapija aspirinom); „B“ – *blood pressure control* (kontrola krvnog pritiska); „C“ – *cholesterol management* (lečenje hiperholesterolemije); „D“ – *diabetes prevention and diet therapy* (prevencija dijabetesa i terapija dijetom) i „E“ – *exercise therapy* (terapija fizičkom aktivnošću) (18).

Zaključak je da je uz detaljno lečenje (fizičku aktivnost i pravilnu, odgovarajuću ishranu) izbor lekova pri korekciji komponenti MS veoma važan: prednost imaju lekovi sa metabolički povoljnim ili neutralnim dejstvom, a za prospektivna ispitivanja posebno su zanimljivi oni koji bi mogli korigovati glavni poremećaj: preaktivno visceralno masno tkivo (55).

Trudnice sa MS moraju se hospitalizovati periodično i pratiti kao visoko, rizične trudnoće. Potreban je intenzivan nadzor majke i ploda uz stalne konsultacije interniste i

psihijatra u slučajima gde je potreban. Kod većine pacijentkinja, po dostizanju fetalne zrelosti, trudnoće se planski završavaju, vaginalnim ili abdominalnim putem - carskim rezom u zavisnosti od akušerskih indikacija.

I. 10. Prevencija metaboličkog sindroma

U osnovi prevencije MS je promena načina života, a faktori rizika na koje se odnosi prevencija i na koje je moguće dejstvovati su: **pravilna ishrana, fizička aktivnost, prestanak pušenja i konzumiranja alkohola**. Sistemske skrining, identifikacija i monitoring osoba starijih od 35 godina sa pozitivnom porodičnom anamnezom metaboličkih ili KVB je primarni cilj u prevenciji MS (56). Promena navika populacije, smanjila bi rizik za nastanak bolesti do 80% a rizik od komplikacija za 60% kod već obolelih osoba (56). Mada je bilo osporavanja, nesumnjiv klinički značaj MS je u predviđanju dugoročnog i korekciji kratkoročnog rizika za KVB i diabetes melitus tip 2 (57). Redukcija TT je najbolji način prevencije i lečenja MS, a značaj MS je u predviđanju:

1. kratkoročnog
 2. dugoročnog
 3. dugoročnog i korekciji kratkoročnog
 4. kratkoročnog i korekciji dugoročnog
- rizika za razvoj KVB i dijabetes melitusa tipa 2 (57).

Pravilna ishrana podrazumeva svakodnevni, balansirani unos različitih vrsta namirnica, podeljen u više obroka tokom dana (doručak, ručak, večera i dve užine) (58). Za bolje snalaženje i radi lakše odluke koje se namirnice konzumiraju i u kom odnosu, stručnjaci su osmislili **piramidu ishrane** (58) koju možemo videti na slici 1:

Piramida ishrane



Slika 1. Piramida ishrane

Veoma je značajno napomenuti da ulja, masti i slatkiši, moraju biti najmanje zastupljeni u ishrani; da se preporučuje konzumacija mleka, jogurta i mlečnih proizvoda sa niskim sadržajem mlečnih masti; da se preporučuje konzumacija piletine, ćuretine i ribe; presnog voća i povrća, kao i hleba i peciva od integralnih žitarica te bareni krompir. Unos vode je takođe bitan; savetuje se konzumacija 1,5 - 2 L vode dnevno. Grickalice, gazirana pića i industrijski sokovi (koji nisu sveže ceđeni) se ne preporučuju.

I. 10. 1. Značaj ishrane u trudnoći

Ishrana trudnice je jedan od najvažnijih činilaca u sprovođenju prenatalne zaštite. Nedovoljna i nutritivno, neadekvatna ishrana može u izvesnim slučajevima da dovede do nepravilnosti u razvoju ploda, ali i prekomeren unos hrane favorizuje pojavu različitih metaboličkih poremećaja u trudnoći (20, 59). Osim tegoba koje zbog neadekvatne ishrane mogu da imaju u toku graviditeta, gojazne trudnice mogu da imaju i izvesne komplikacije u toku i posle porođaja; obilno, nekontrolisano, postpartalno krvarenje kao i veću verovatnoću završavanja porođaja abdominalnim putem (20, 59).

Trudnoća je „**fiziološki stres**“ za majku, koji se povećava odmicanjem trudnoće. Zbog toga su osnovni postulati nutricije u trudnoći:

- 1). zadovoljenje energetske potrebe organizma trudnice
- 2). obezbeđenje rasta i razvoja konceptusa
- 3). deponovanje energetske rezervi za postporođajnu laktaciju (20, 60).

Trudnoća sama po sebi kreira povećane zahteve za visokokvalitetnim, hranljivim materijama ali treba uzeti u obzir i prirodnu adaptaciju trudnice koja podrazumeva:

- 1). povećanu apsorpciju hranljivih materija i
- 2). bolju iskoristljivost unetih, hranljivih materija

Ipak, neophodan je konstantan priliv nutrijenata (**majka ne može da zaštiti fetus ako je nutritivni status loš, a fetus ne može da „parazitira“ na majci**) (20, 60).

Posteljica je organ koji omogućava plodu nesmetani rast i razvoj. Feto - placentnom jedinicom odvija se celokupni transfer nutrimenata, gasova, elektrolita i vode od majke

ka fetusu, a u krvotok majke se vraćaju krajnji metabolički produkti fetalnih tkiva (20, 49). Ishrana ploda u toku intrauterinog života vrši se preko posteljice, koja pored nutritivne ima i hormonsko - sekretornu, respiratorno - ekskretornu i zaštitnu funkciju. U odnosu na gestacionu starost, u toku intrauterinog života, ishrana se klasifikuje na:

- 1). Histotropnu ishranu** - do druge nedelje gestacije (podrazumeva ishranu preko ćelija)
- 2). Hemotropnu ishranu** - od druge do pete nedelje gestacije (podrazumeva ishranu preko žumančane kese)
- 3). Hemo – horijalnu ishranu** - posle pete nedelje gestacije (podrazumeva ishranu preko posteljice)

Novija istraživanja su zapravo pokazala da **humana trudnoća zahteva veoma malu korekciju ishrane majke u odnosu na prekoncepcionu**, obzirom da fetus raste prilično sporo. Međutim, u mnogim sredinama još uvek je prisutan uticaj kulturoloških, religijskih i socijalnih faktora koji u većoj ili manjoj meri opterećuju ishranu trudnica. Osnovne preporuke za pravilnu ishranu koje se odnose na opštu populaciju važe i tokom trudnoće (20, 49).

Porast telesne težine trudnice je dobar pokazatelj energetskeg unosa sa jedne i fetalnog rasta (naročito u II i III trimestru), sa druge strane. Telesna težina novorođenčeta direktno zavisi od stepena uhranjenosti majke pre trudnoće i težine koju ona dodatno dobije u toku trudnoće (20, 49).

Optimalno povećanje telesne težine u trudnoći se procenjuje individualno jer zavisi od karakteristika buduće majke (životna dob, stepen uhranjenosti pre graviditeta, navike konzumiranja nikotina, rasa, kao i da li se radi o višestrukoj trudnoći). U blizanačkoj

trudnoći očekivano povećanje telesne težine je veće. Predviđeni porast telesne težine se raspoređuje na celokupan period graviditeta na sledeći način:

- u toku I trimestra dobitak u težini je minimalan
- u toku II i III trimestra iznosi oko 0,4 kg nedeljno (20, 53)

Preporuke za porast telesne težine (TM) u trudnoći se daju prema BMI indeksu.

Pothranjene ili normalno uhranjene trudnice koje ne dobijaju dovoljno u težini su pod rizikom za pojavu prematuriteta, intrauterinog zastoja u rastu (IUGR), fetalne hipotrofije (*Small for Date Baby*). Nedonesenost je sama po sebi rizik za smrt odojčadi, kratkotrajni i dugotrajni plućni, oftalmološki i neurološki morbiditet te usporen psihomotorni razvoj deteta.

Fetalna hipotrofija (*Small for Date Baby*) je dijagnoza koja povećava rizik za nastanak diabetes mellitus typ 2, hipertenzije i koronarne bolesti u srednjim godinama života (20, 61). IUGR ili intrauterina retardacija rasta povećava rizik za fetalni distress, hipoksičnu encefalopatiju i abdominalno završavanje porođaja, elektivnim carskim rezom (20, 62).

Gojazne i/ili trudnice sa prekomerenim porastom telesne težine su pod povećanim rizikom za pojavu kako maternalnog, tako i fetalnog morbiditeta (20, 63). Kada je **maternalni morbiditet** u pitanju, najčešća komplikacija gojaznosti je intolerancija glukoze i gestacioni dijabetes. PIH ili hipertenzivni sindrom u trudnoći, se kod gojaznih trudnica javlja 2,2 do 21,4 puta češće nego kod normalno uhranjenih trudnica, s tim da rizik za nastanak eklampsije kod ovakvih pacijentkinja raste za 1,22 do 9,7 puta. Gojaznost u trudnoći je takođe udružena i sa povišenim rizikom za

nastanak urinarnih infekcija kao i tromboembolijskih poremećaja (20, 64) Prekomerena telesna težina u trudnoći udružena je i sa visokom stopom respiratornih komplikacija majke (20, 65).

U istraživanju koje smo sproveli tokom 2008. godine u dve, beogradske ustanove, na 200 ispitanica, od kojih je 100 hospitalizovano u KGA KCS, dobili smo veoma, slične rezultate. Od 200 (100%) žena porođenih carskim rezom u ovoj studiji, 178 (89%) se ugojilo 12 kg i više, što značajno odstupa od preporuka SZO (20, 66, 67). Postojala je statistički visoko značajna razlika između stanja uhranjenosti i načina porođaja pacijentkinja ($\chi^2= 69.141$; $p < 0.001$). Hitan carski rez je izvršen kod 86 (43%) pacijentkinja nasuprot planiranog carskog reza koji je izvršen kod 114 (57%) pacijentkinja. Hitan carski rez je bio najčešći u grupi pacijentkinja sa prekomerenom TT njih 29 (33,7%), sa BMI između 25,00 i 29,99 kg/m² (Tabela 5) (20, 66, 67).

Tabela broj 5. Stanje uhranjenosti trudnica u zavisnosti od hitnosti carskog reza (Kontić, 2009)

Tip carskog reza	Pothranjeni	normalno uhranjeni	prekomerna težina	gojazni I stepena	gojazni II stepena	gojazni III stepena	ukupno
hitan	N=2 2.3 %	N=28 32.6 %	N=29 33.7 %	N=24 27.9 %	N=2 2.3 %	N=1 1.2 %	N=100 100 %
planiran	N=15 18.2 %	N=88 77.2 %	N=7 6.1 %	N=4 3.5 %	/	/	N=100 100 %
ukupno	N=17 8.5 %	N=116 58 %	N=36 18 %	N=28 14 %	N=2 1 %	N=1 0.5 %	N=200 100 %

Postojala je statistički značajna razlika i između BMI i svih, ispitivanih komplikacija u trudnoći: hipertenzije (PIH), gestacionog dijabetesa (GD), i urinarnih infekcija ($r(\text{PIH})=0.637$; $p < 0.001$; $r(\text{GH}) = 0.538$; $p < 0.001$; $r(\text{urinarne inf}) = 0.289$; $p < 0.001$). Sve komplikacije bile su češće kod pacijenata sa gojaznošću I stepena tj. BMI između 30.00 i 34,99 kg/m² (20, 67).

Kod gojaznih trudnica su brojne komplikacije u porođaju. Dokazano je da su češće indukcije porođaja kao i instrumentalnog dovršavanja porođaja vakumom i forcepsom,

te završavanje porođaja abdominalnim putem - carskim rezom. Kod ovakvih pacijentkinja su zapažene i anesteziološke i postoperativne komplikacije, a kod patološki, gojaznih trudnica dokazano je produženo trajanje samog operativnog zahvata, veći gubici krvi kao i endometritisi (20, 64).

Fetalni morbiditet kod gojaznih trudnica odnosi se na nizak Apgar skor, makrozomične plodove (plodovi iznad 4000 g), rizik za diabetes mellitus tip 2 u kasnijem životu, kongenitalne anomalije i neonatalnu smrt (20, 64).

Fetalna makrozomija povećava rizik za „*shoulder dystocia*“ - u, povrede ploda i neonatalnu smrt. Carski rezovi smanjuju stopu porođajnih povreda ploda ali ne i stopu perinatalne smrtnosti (20, 68). Dokazana je i povezanost između gojaznosti u trudnoći i povišenog rizika za defekte neuralne cevi ploda (20, 69), te kriptorhizma i dentalne asimetrije (20, 65).

U našoj, gorepomenutoj studiji (20, 67), uočeno je gestaciono povećanje TT trudnica za $17,24 \pm 5,32$ kg. Gestaciono povećanje TT u trudnoći je dokazano kao jedan od faktora rizika za TT novorođenčadi jer je dokazana statistički značajna povezanost između TT novorođenčadi i gestacionog povećanja TT majki ($p = 0.198$, $p < 0.005$) (20, 67).

Na osnovu svega predhodno razmatranog, može se zaključiti kako maternalna gojaznost ozbiljno ugrožava trudnoću, porođaj i babinje (20, 65). Obzirom na najznačajnije medicinske i ekonomske konsekvence trudnoće kod žena sa prekomerenim povećanjem telesne težine tokom graviditeta, treba insistirati na programima prevencije gojaznosti u detinjstvu i redukcije telesne težine pre trudnoće.

Uticaj gojaznosti na maternalni i fetalni morbiditet mogu se značajno smanjiti uvođenjem multidisciplinskog menadžmenta ili timskog rada ginekologa - akušera,

dijeto - terapeuta, endokrinologa i psihijataru tamo gde je to neophodno (20, 64).

Shodno navednom, jasno je da se značaj pravilne ishrane za život i zdravlje izuzetno veliki. Unosom hrane obezbeđuje se neophodna energija za odvijanje svih procesa u organizmu, i elementi za izgradnju novih tkiva i regeneraciju, održavanje trudnoće, očuvanje zdravlja i genetske supstance. I kvalitativno i kvantitativno neadekvatna ishrana, zagađena hrana ili hrana koja sadrži prirodne toksine, remeti zdravlje, te tako može ozbiljno da ugrozi reprodukciju (20, 70).

Jeremy Morris je 1953. godine objavio po prvi put naučno - istraživački rad koji je govorio u prilog značaja **fizičke aktivnosti** u nastanku hroničnih oboljenja (71). Fizička aktivnost sama po sebi, dokazano povišuje nivo endorfina - "**hormona sreće**", te se osobe posle vežbanja ili aktivne šetnje osećaju zadovoljno i dobro; a sa druge strane povećava se sagorevanje masti što doprinosi smanjenju TT u prvom aktu, a vremenom i razgradnja masti na površini zidova krvnih sudova te se smanjuje rizik za aterosklerotske KVB. Pod fizičkom aktivnošću podrazumevamo svakodnevno brzo hodanje, kućnu gimnastiku, planinarenje, fitness i sportove.

Danas znamo da se fizička aktivnost deli na **aerobnu** i **anaerobnu**. Aerobna, fizička aktivnost ili aerobne vežbe podrazumevaju one aktivnosti koje podržavaju potrošnju kiseonika u organizmu. Za razliku od njih anaerobna, fizička aktivnost ili anaerobne vežbe su one aktivnosti u organizmu tokom koji se metabolizam ugljenih hidrata odvija bez prisustva kiseonika. Dokazano je da u prevenciji KVB i osteoporoze, najveću ulogu imaju aerobne vežbe. Posledice aerobnih treninga su (72):

- Osnažuju i povećavaju srce, unapređujući njegovu efikasnost i snižavaju puls u miru
- Osnažuju mišiće grudnog koša koji učestvuju u procesu disanja
- Blagotvorno deluju na mišiće celog tela
- Poboľšavaju cirkulaciju krvi u celini i snižavaju krvni pritisak
- Povećavaju broj crvenih krvnih zrnaca, a time i transport kiseonika do ćelija
- Popravljaju mentalno zdravlje, proređuju depresivne epizode i snižavaju stres
- Povećavaju gustinu kostiju i njihov rast i razvoj.

Najbolji rezultati u lečenju MS postižu se usklađenom aerobnom i anaerobnom fizičkom aktivnošću (73). Takođe, najbolji rezultati u smanjenju TT osoba sa MS postižu se zajedničkim efektom redovne, umerene fizičke aktivnosti sa redukovanom ishranom a motivacija je ključan element u sprovođenju redovnih fizičkih aktivnosti (73). Činjenica da vežbanje produžava životni vek za 5 - 10 godina u proseku, veoma je važna u motivaciji ovih pacijenata. Mnoge studije su dokazale povezanost između fizičke aktivnosti i niže učestalosti MS tj. dokazano je da redovno vežbanje značajni smanjuje učestalost MS (74). Intenzitet fizičke aktivnosti potreban da se spreči MS ili promeni tok MS tek trebaju da se definitivno ispitaju ali se zna da kardiorespiratorni fitnes ima jaču, negativnu povezanost sa MS, a da se treninzi snage preporučuju kao dodaci aerobnim vežbama, ali da opet, nisu primarni oblik aktivnosti za prevenciju MS (74).

Osnovne preporuke za sprovođenje telesnih vežbi i kako motivisati bolesnika (44):

- 1). Vrsta, način i intenzitet fizičke aktivnosti zavise od načina života, zdravstvenog stanja i fizičke kondicije pojedinca.

- 2). Potrebno je započeti s aktivnošću koju bolesnik voli (10 - 20 min brze šetnje, vožnja biciklom, odlazak na izlete u prirodu s prijateljima). Fizičku aktivnost potrebno je ugraditi u svakodnevni život: odlazak na posao peške, koristiti stepenice a ne lift, svakodnevne šetnje sa psom, kućni poslovi i sl.

- 3). Postepeno uključiti i vežbanje - gimnastika u kući ili pod stručnim nadzorom u trajanju od 20 do 45 minuta, tri puta nedeljno. Aerobnu aktivnost potrebno je pojačavati do postizanja optimalnog pulsa, što iznosi 70 do 85% od maksimalnog pulsa (optimalni puls = 220 - godine života) tokom najmanje 15 - 20 minuta.

- 4). Paziti na redovno zagrevanje na početku i opuštanje na kraju vežbanja (lagano hodanje ili vežbe istezanja, savijanja, rotacije).

Pušenje cigareta je jedan od vodećih rizika za nastanak ateroskleroze i KVB, hronične opstruktivne bolesti pluća, raka pluća kao i metaboličkih bolesti. Kod pušača su dokazani poremećaji u metabolizmu lipoproteina i funkciji endotela a pod i većim su i rizikom od nepušača od nastanka insulinske rezistencije te hiperinsulinemije (75), čak su dokazane i povišene vrednosti C reaktivnog proteina (CRP) u serumu u odnosu na nepušače. Mnoge studije su stoga i dokazale povezanost MS i pušenja cigareta (76).

Štetni efekti pušenja u trudnoći su direktna posledica dejstva ugljenmonoksida i nikotina koji prolaze kroz posteljicu, ali i neredovnog načina ishrane (smanjenog unosa hranjivih materija), karakterističnog za trudnice pušače (49). Preporuke za dnevni unos pojedinih vitamina i minerala (vitamin C, vitamin E, serumsko gvožđe) za trudnice pušače su veće od preporuka koje važe za buduće majke nepušače (49):

- Novorođenčad majki koje puše prosečno su lakša za 127 - 274g od dece majki nepušača.
- Trudnice pušači češće rađaju nedonesenu decu (težina manja 2500g).
- Među trudnicama koje puše češće su pojave komplikacija u trudnoći (preveremeno odlublivanje placentе) i na porođaju (preveremeni porođaj, spontani pobačaj) (49).

Korisno je svako smanjenje broja cigareta u trudnoći, a ako se pušenje sasvim prekine u toku prva tri meseca graviditeta, rizik od pojave snižene telesne težine na rođenju izjednačava se sa onim koji postoji među trudnicama nepušačima (53).

Plan i program odvikavanja od pušenja sprovodi se kroz savetovaništa i preventivne centre i uglavnom se bazira na grupnoj terapiji. Potrebne su jaka volja i istrajnost, ali svi koji su se odvikli od pušenja znaju koliko im se poboljšao kvalitet života. Činjenica da je zdravlje ozbiljno ugroženo, obično predstavlja okidač za odluku o prestanku pušenja.

Alkohol i njegovi negativni efekti na zdravlje, dobro su poznati. Konzumiranje alkohola vremenom se uglavnom uvećava, a rastu i rizici za nastanak demencije, karcinoma dojke, kolorektalnog karcinoma, ciroze, karcinoma gornjih partija digestivnog trakta i alkoholne zavisnosti (77).

Međutim, postoje i studije koje su dokazale da alkohol u kontrolisanim količinama može čak i da spreči nastanak MS (78). Danas se dnevne preporuke kreću oko 2 dL crnog vina na dan. Sve iznad toga ugrožava zdravlje.

Istraživanja na animalnim modelima, kao i iskustva na humanom materijalu su pokazala da se etanol nesmetano kreće kroz fetoplacentnu jedinicu u oba smera, tako da se koncentracije u maternalnoj i fetalnoj cirkulaciji izjednačavaju (53). Poznato je da etanol ima toksična dejstva na fetalno tkivo ali sam mehanizam do danas nije rezjašnjen (49). Prekomeren unos alkohola tj. hronični alkoholizam ($\geq 80\text{g/dan}$) u toku trudnoće može da dovede do trajnog oštećenja ploda sa pojavom karakterističnih anomalija (fetalni alkoholni sindrom) (49). Zato je najbolje u potpunosti izostaviti unos alkohola u toku cele trudnoće; rizik je naročito visok u period pre začeća i za vreme prva tri meseca trudnoće (49).

Ispitivanje povezanosti pojedinih socio - demografskih karakteristika, navika trudnica i prisustva MS može doprineti identifikovanju **profila “rizične trudnice”** koja je pod povišenim rizikom za nastanak ovog metaboličkog oboljenja u trudnoći. Klinički značaj prepoznavanja trudnica sa MS je višestruk obzirom da se blagovremenim aktivnostima (higijensko - dijetetski režim, zdravstvena edukacija, terapija - najčešće antihipertenzivna i antidijabetična) može značajno uticati na smanjenje učestalosti nepovoljnih ishoda trudnoća i porođaja. Činjenica je i da trudnice sa MS imaju značajan rizik da kasnije u životu obole od KVB i dijabetes melitusa, objašnjava i produbljuje značaj rane detekcije i intervencije u cilju smanjenja ovih rizika.

Pojedine studije pokazale su da deca majki koje su u trudnoći imale MS imaju izvestan rizik za razvoj nekih od komponenti MS tokom perioda detinjstva (uglavnom od 5. do 11. godine života). Stoga je identifikacija ove rizične grupe od izuzetne

važnosti i u cilju sprovođenja selektivnog skrininga u ranom školskom dobu.

Takođe, prevencija MS u trudnoći trebalo bi da se sprovodi u ustanovama primarne zdravstvene zaštite, gde bi svakako trebalo redovno kontrolisati porast TT trudnice, krvni pritisak i kompletnu biohemiju sa enzimima jetre, pri mesečnim kontrolama trudnoće. Sve trudnice sa MS treba dalje uputiti u stacionarne ustanove sekundarnog i tercijarnog ranga na dalju opservaciju. Savetovališta za trudnice trebala bi da obuhvate i programe pravilne ishrane u trudnoći i babinjama.

II CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ove kohortne studije uključuju sledeće:

1. Procenu učestalosti MS i prevalencije gojaznosti u ispitivanom uzorku trudnica hospitalizovanih na odeljenju patologije trudnoće u KGA KCS, tokom perioda od 1. 2. 2013. godine do 30. 9. 2014. godine.
2. Ispitivanje povezanosti između osnovnih socio - demografskih karakteristika trudnica i prisustva MS.
3. Ispitivanje povezanosti između prisustva specifičnih navika trudnica (pušenje, konzumiranje alkohola, fizička aktivnost, ishrana) i prisustva MS.
4. Ispitivanje povezanosti između kategorija glikemije, hipertenzije, HDL, triglicerida i BMI ponaosob i prisustva MS.
5. Ispitivanje prognostičkog značaja MS u proceni toka trudnoće (tj. učestalosti pojedinih komplikacija: preeklampsija, gestacioni dijabetes, urinarne infekcije).
6. Ispitivanje prognostičkog značaja MS u proceni ishoda trudnoće (perinatalni morbiditet, način završavanja porođaja, nedelje gestacije u momentu porođaja) i stanja novorođenčadi (vitalnost i donesenost novorođenčadi, TT, telesnu dužinu i Apgar skor novorođenčadi).
7. Predlog konkretnih mera za naredna istraživanja, radi uspešnijeg rešavanja problema MS u trudnoći, u našoj sredini.

III METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je dizajnirano po tipu prospektivne, kohortne studije. Studijsku populaciju čini 135 žena, hospitalizovanih na odeljenju patologije trudnoće KGA KCS u periodu od 1. 2. 2013. godine do 30. 9. 2014. godine. 134 ispitanice je i porođeno u KGA KCS u periodu od 1. 2. 2013. godine do 31. 10. 2014. godine a samo jedna ispitanica je porođena elektivnim carskim rezom na odeljenju ginekologije i akušerstva sa neonatologijom, opšte bolnice u Požarevcu, tokom istog vremenskog perioda.

Pri izračunavanju veličine uzorka uzete su u obzir sledeće činjenice: tip studije (kohortna studija), veličina alfa greške (0,05), snaga studije (0,80), učestalost MS u trudnoći, kao i relativni rizik (RR) za nastanak komplikacija tokom trudnoće (preeklampsije, gestacionog dijabetesa) ispitanica sa MS u odnosu na trudnice bez MS. S obzirom da se učestalost MS u trudnoći kreće od 3 - 10% u ranoj trudnoći do 30 - 35% u kasnoj trudnoći, pri izračunavanju veličine uzorka uzeta je srednja vrednost ove učestalosti tj. 20%. Imajući u vidu činjenicu da rezultati objavljenih studija govore da se RR za nastanak komplikacija tokom trudnoće kreće u rasponu od 3 do 5, pri izračunavanju veličine uzorka je korišćen najmanji registrovan RR za nastanak ovih komplikacija (tj. 3). Na osnovu svih ovih podataka potrebna veličina uzorka je bila 135.

Osnovni kriterijumi za uključivanje trudnica u studiju bili su:

- monofetalna trudnoća,
- vitalna trudnoća,
- trudnoća nakon navršene 24. nedelje gestacije,
- pisana saglasnost ispitanica za učešće u studiji.

Kriterijumi za isključivanje trudnica iz istraživanja bili su:

- multifetalna trudnoća,
- prisustvo akutne inflamatorne bolesti,
- prisustvo hroničnih bolesti u ličnoj anamnezi (kardio - vaskularne, endokrine, metaboličke bolesti...),
- trudnoće nastale metodama asistirane reprodukcije.

Čitavoj studijskoj populaciji (trudnice od navršene 24. nedelje gestacije do termina porođaja) su rađena sva merenja i laboratorijske analize u cilju procene MS, a obuhvatala su određivanje nivoa triglicerida, HDL holesterola, vrednosti glikemije u krvi, kao i visinu krvnog pritiska. Takođe svim trudnicama uključenim u istraživanje je rađen i OGTT test, dnevni profil glukoze, određivanje vrednosti glikozilirajućeg hemoglobina (HbA1C), CRP - a, kao i evidencija porasta TT tokom trudnoće. Dijagnoza MS je postavljena prema kriterijumima Nacionalnog programa za edukaciju o holesterolu (engl. *National Cholesterol Education Program*) (8).

Takođe, u studiji je korišćen struktuisani upitnik koji obuhvata pitanja vezana za socio - demografske karakteristike trudnica (uzrast, mesto boravka, stepen stručnosti, zanimanje, bračno stanje), navike trudnica (pušenje, alkohol, fizička aktivnost pre trudnoće i tokom trudnoće), ishranu ispitanica (broj obroka, zastupljenost određenih grupa namirnica, razlika u ishrani pre i tokom trudnoće, da li su u bilo kom periodu života bile gojazne i u kom periodu trudnoće su se najviše ugojile), antropometrijske karakteristike ispitanica (telesna visina, TT na početku trudnoće, TT u momentu ispitivanja) i porodičnu anamnezu (gojaznost u porodici, KVB i hipertenzija u porodici, dijabetes u porodici).

Body mass index (BMI) na početku trudnoće, izračunavan je prema metodi koju je predložio 1985. godine Garrow (prvobitno nazvan Quetelet - ov index (QI)), iz podataka o telesnoj masi (TM) na početku trudnoće i telesnoj visini (TV) na početku trudnoće, i određivan je prema formuli:

$$\text{BMI} = \text{TM (kg)} / \text{TV}^2 \text{ (m}^2 \text{) (49).}$$

Detaljno je analizirana raspoloživa, medicinska dokumentacija (istorije bolesti, operativni protokol, porođajni protokol, temperaturno - terapijske liste, liste anestezije, laboratorijske analize), odakle su dobijeni i podaci akušerske anamneze (broj porođaja, pobačaja, menstrualni ciklus, način završavanja predhodnog porođaja - vaginalnim putem ili carskim rezom, tip carskog reza - elektivan ili hitan, komplikacije u aktuelnoj trudnoći), vrednosti krvnog pritiska. Ispitivan je veći broj parametara (godine starosti, bračno stanje, stepen stručne spreme, paritet, broj pobačaja, gestaciona starost plodova, prezentacija plodova, oboljenja i primena lekova u aktuelnoj trudnoći, indikacije za završavanje porođaja carskim rezom, TT i telesne dužne novorođenčadi, stanje novorođenčadi na rođenju – Apgar skor, itd).

Celokupna studijska populacija je u zavisnosti od prisustva MS podeljena na dve grupe: kohortu izloženih koju čine trudnice sa MS i kohortu neizloženih koju čine trudnice bez MS.

U cilju ispitivanja učestalosti pojedinih komplikacija tokom trudnoće i porođaja obe kohorte trudnica su praćene do završetka trudnoće tj. porođaja.

Za unos, selekciju i prikaz podataka korišćeni su programi Microsoft EXCEL Microsoft WORD, a za dalju statističku obradu – SPSS for Windows ver. 21.

Statistička analiza prikupljenih podataka obuhvata metode deskriptivne statistike (srednja vrednost, standardna devijacija, standardna greska, maksimalna i minimalna vrednost, intevali poverenja), χ^2 test, Studentov T test. U proceni stepena povezanosti između ispitivanih socio - demografskih karakteristika i navika sa prisustvom MS u populaciji trudnica korišćena je korelaciona analiza (Pirsonov test korelacije za parametarske i Spirmanov test korelacije za neparametarske podatke). U ispitivanju prediktivnog značaja MS u proceni toka i ishoda trudnoće korišćen je Cox - ov regresioni model.

Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

IV REZULTATI ISTRAŽIVANJA

IV. 0. Osnovne karakteristike ispitivane grupe

Sve pacijentkinje uključene u istraživanje bile su trudnice sa spontano - nastalim, vitalnim, jednoplođnim trudnoćama a nakon navršene 24. nedelje gestacije, približno istih demografskih karakteristika. U okviru ispitivane grupe, prosečna starost ispitanica bila je $32,16 \pm 5,08$ godina; najveći broj ispitanica bio je u braku i to 115 (85,2%); najveći broj ispitanica imao je završenu četvorogodišnju, srednju školu, njih 56 (41,5%) a odmah potom njih 34 (25,2%) imalo je završen fakultet, što se može videti u tabeli broj 6.

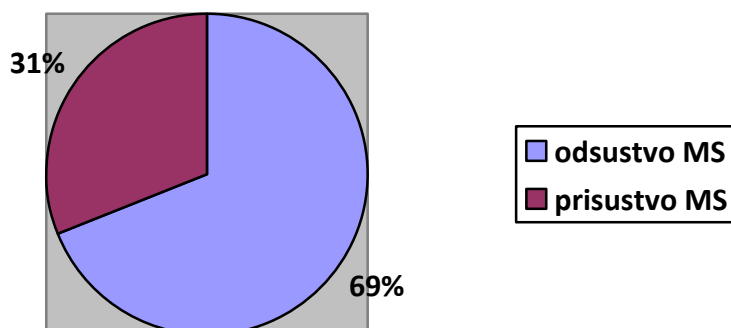
Tabela 6. Demografske karakteristike trudnica uključenih u istraživanje

Varijabla	broj	%
Uzrast (godine)	32,16±5,08	
Bračno stanje		
-neudata	20	14,8
-udata	115	85,2
Školska sprema		
osnovna škola	12	8,9
srednja škola- 3 godine	15	11,1
srednja škola- 4 godine	56	41,5
VKV- visokokvalifikovana škola	5	3,7
viša škola	12	8,9
fakultet	34	25,2
doktorat	1	0,7

IV. 1. Učestalost MS i prevalencija gojaznosti u populaciji trudnica

Učestalost MS u populaciji trudnica, hospitalizovanih na odeljenju patologije trudnoće KGA KCS, u periodu od 1. 2. 2013. godine do 31. 10. 2014. godine, prema kriterijumima NCEP - a (engl. *National Cholesterol Education Program*) iznosila je 31,1% (42 trudnice), od kojih je nulipara bilo N=1 (2,3%) a multipara N= 41 (97,7)%. Na grafikonu broj 1 vidi se shematski prikaz učestalosti MS u ispitivanom uzorku.

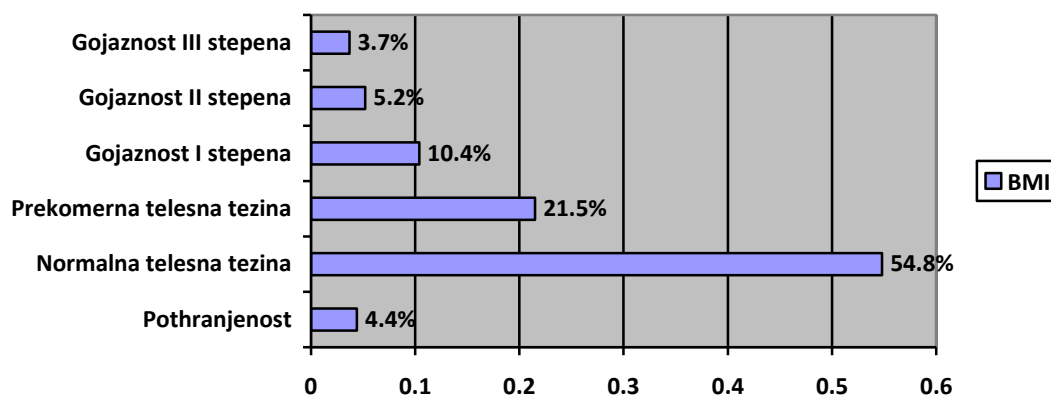
Grafikon 1. Učestalost MS u ispitivanom uzorku



Prosečna vrednost BMI na početku trudnoće u ispitivanom uzorku bila je $25,36 \pm 6,00$ kg/m². Minimalna BMI vrednost bila je 16,31 kg/m², a maksimalna BMI vrednost 47,4 kg/m². Iako je u našem uzorku bilo ispitanica različitih tipova stanja uhranjenosti na početku trudnoće, najveći broj ispitanica imao je normalnu TT i to njih 74 (54,8%). 6 ispitanica (4,4%) bilo je pothranjeno, 29 (21,5%) je imalo prekomernu

težinu, 14 (10,4%) gojaznost I stepena, 7 (5,2%) gojaznost II stepena, a 5 (3,7%) gojaznost III stepena. Distribucija ispitanica prema kategorijama vrednosti indeksa telesne mase vidi se na grafikonu broj 2.

Grafikon 2. Distribucija ispitanica prema kategorijama vrednosti indeksa telesne mase



U grupi bez MS 54 (58,1%) trudnice je imala normalnu TT, 16 (17,2%) je bilo prekomerno uhranjeno, 11(11,8%) je imalo gojaznost I stepena, 5 (5,4%) gojaznost II stepena, a 1 (1,1%) gojaznost III stepena. U grupi sa MS 20 (47,6%) trudnica je imalo normalnu TT, 13 (31,0%) je bilo prekomerno uhranjeno, 3 (7,2%) je imalo gojaznost I stepena, 2 (4,8%) gojaznost II stepena, a 4 (9,5%) gojaznost III stepena. Registrovana je statistički značajna razlika u distribuciji kategorija TT u dve ispitivane grupe ($\chi^2=12,041$, $p=0,034$) što se vidi na tabeli broj 7.

Tabela 7. Prisustvo MS u odnosu na vrednost BMI

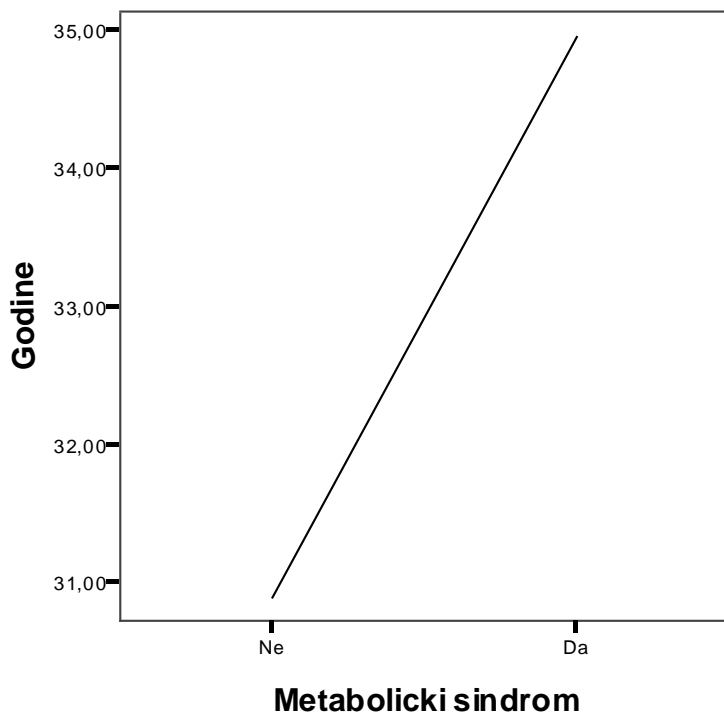
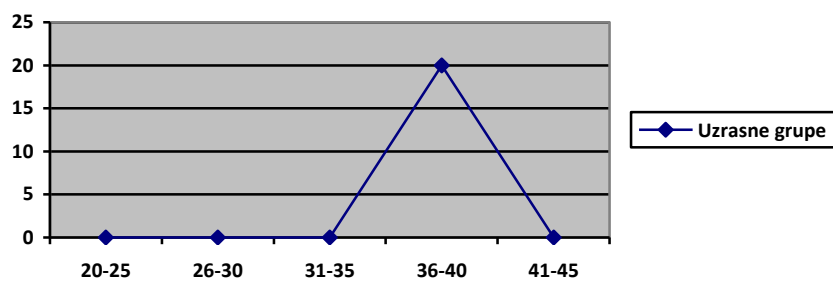
Metabolički sindrom	BMI kategorije						Ukupno
	Pothranjenost	Normalna TT	Prekome. TT	Gojaznost I stepena	Gojaznost II stepena	Gojaznost III stepena	
NE	6	54	16	11	5	1	93
DA	0	20	13	3	2	4	42
Ukupno	6	74	29	14	7	5	135

IV. 2. Povezanost između osnovnih socio - demografskih karakteristika trudnica i prisustva MS

Od osnovnih socio - demografskih karakteristika ispitanica pratili smo uzrast, stepen stručnosti, bračno stanje. Obzirom da su čitav, ispitivani uzorak činile trudnice, pratili smo i paritet tj. broj predhodnih porođaja.

U ukupnoj kohorti od 135 trudnica prosečan uzrast iznosio je $32,16 \pm 5,08$ godina. Najmlađa ispitanica imala je 20, a najstarija 45 godina. Prosečan uzrast trudnica u grupi bez MS je bio $30,89 \pm 4,77$, a u grupi trudnica sa MS je iznosio $34,98 \pm 4,65$. Ova razlika je bila statistički visoko značajna ($t = -4,642$, $p < 0,001$).

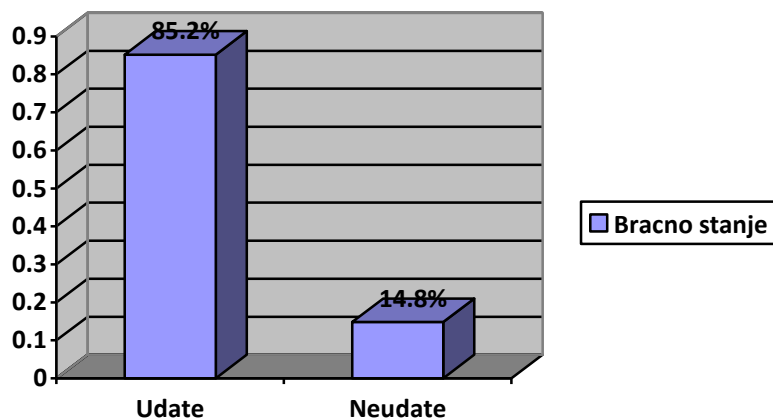
Korelaciona analiza je pokazala da je stariji uzrast trudnica bio statistički visoko značajno povezan sa prisustvom MS ($r = 0,390$, $p < 0,001$), što je i prikazano na grafikonu broj 3 i grafikonu broj 4.

Grafikon 3. Korelacija prisustva MS sa godinama trudnica**Korelacija prisustva MS sa godinama trudnica****Grafikon 4. Učestalost MS u odnosu na uzrasne grupe trudnica**

U ukupnom uzorku od 135 ispitanica, nije postojala statistički značajna razlika između stepena stručne spreme u grupama sa i bez MS ($\chi^2=16,140$, $p=0,408$). Viši stepen stručne spreme je bio povezan sa nastankom MS, ali ova korelacija nije bila statistički značajna ($p=0,040$, $p=0,643$).

Takođe, ispitivanjem bračnog stanja u ukupnom uzorku trudnica, 20 (14,8 %) nije bilo udato, dok je njih 115 (85,2 %) bilo udato, što se vidi u grafikonu broj 5. Nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na bračno stanje ispitanica u ispitivane dve grupe trudnica ($\chi^2=0,014$, $p=0,907$). Bračna zajednica je bila povezana sa nastankom MS, ali ova korelacija nije bila statistički značajna ($p=0,061$, $p=0,480$).

Grafikon br. 5 Bračno stanje ispitanica



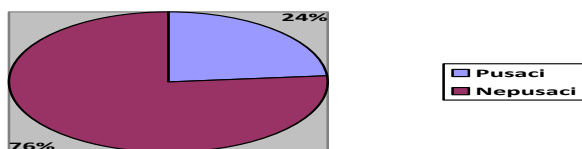
U ukupnom uzorku od 135 ispitanica, bila je 1 (0,8%) prvorotka, 69 (51,1%) drugorotki i 65 (48,1%) višerotki. U grupi bez MS nije bilo prvorotki, bilo je 49 (52,7%) drugorotki, a 44 (47,3%) višerotki. U grupi sa MS 1 trudnica (2,3%) je bila prvorotka, 20 (47,6%) je bilo drugorotki, a njih 21 (50,1%) višerotki.

Nije bilo statistički značajne razlike u nastanku MS u odnosu na predhodni broj porođaja ispitanica ($\chi^2=3,641$, $p= 0,457$). Veći broj predhodnih porođaja je bio povezan sa nastankom MS, ali ova korelacija nije bila statistički značajna ($\rho= 0,009$, $p= 0,921$).

IV. 3. Povezanost između prisustva specifičnih navika trudnica (pušenje, konzumiranje alkohola, fizička aktivnost, ishrana) i prisustva MS

U ukupnoj kohorti od 135 trudnica, 32 (23,7%) ispitanice je pušilo u trudnoći i to 17 od 93 žene (18,3%) iz grupe bez MS i 15 od 42 trudnice (35,7%) iz grupe sa MS. Ova razlika je bila statistički značajna ($\chi^2=4,863$, $p=0,027$). Pušenje cigareta je statistički značajno koreliralo sa prisustvom MS ($\rho= -0,190$, $p=0,027$) što se vidi na grafikonu broj 6.

Grafikon 6. Učestalost pušenja u uzorku trudnica



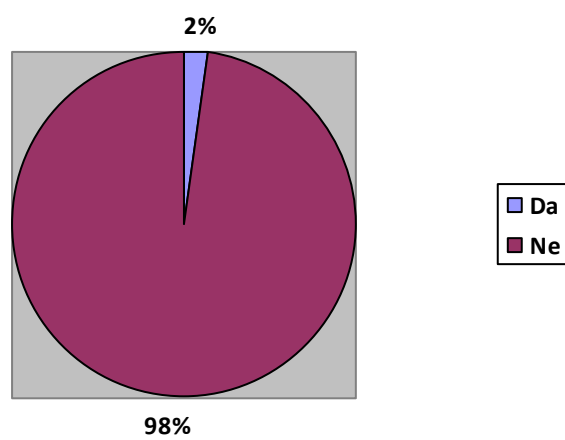
U ukupnom uzorku od 135 trudnica njih 3 (2,2%) su konzumirale alkohol i to 2 (2,2%) u grupi bez i 1 (2,4 %) u grupi sa MS. Ova razlika nije bila statistički značajna ($\chi^2=0,007$, $p=0,933$).

Takođe, u ukupnom uzorku 24 (17,8%) trudnice su bile fizički aktivne i to 18 (19,4%) u grupi bez MS i 6 (14,3%) u grupi sa MS. Ova razlika takođe nije bila statistički značajna ($\chi^2=0,509$, $p=0,476$).

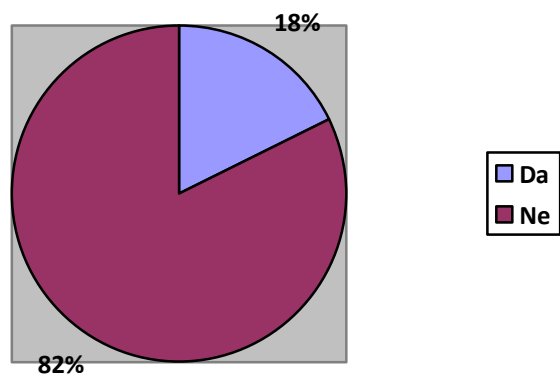
U ukupnom uzorku trudnica, 46 (34,1%) ispitanica je obilno unosilo hranu u trudnoći; u grupi trudnica bez MS njih 36 (38,7%) obilno unosi hranu u trudnoći, a u grupi sa MS njih 10 (23,8%). Ova razlika nije bila statistički značajna ($\chi^2=2,816$, $p=0,091$).

Na grafikonima 7, 8 i 9, vidimo prikaz učestalosti konzumiranja alkohola, fizičke aktivnosti i obilnog unosa hrane unutar ispitivanog uzorka.

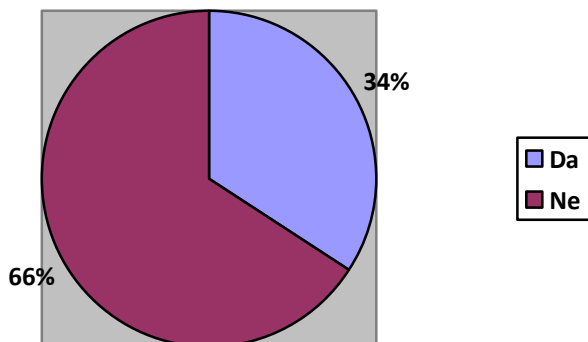
Grafikon 7. Konzumiranje alkohola u trudnoći



Grafikon 8. Učestalost fizičke aktivnosti u trudnoći



Grafikon 9. Učestalost obilnog konzumiranja hrane u trudnoći



Prosečna TT na početku trudnoće trudnica bez MS bila je $69,08 \pm 15,72$, a trudnica sa MS bila je $76,00 \pm 19,36$. Postojala je statistički značajna razlika između grupa u odnosu na ovu varijablu ($Z = -2,143$, $p = 0,032$). Veća TT pre trudnoće je bila povezana sa MS ($p = 0,185$, $p = 0,032$).

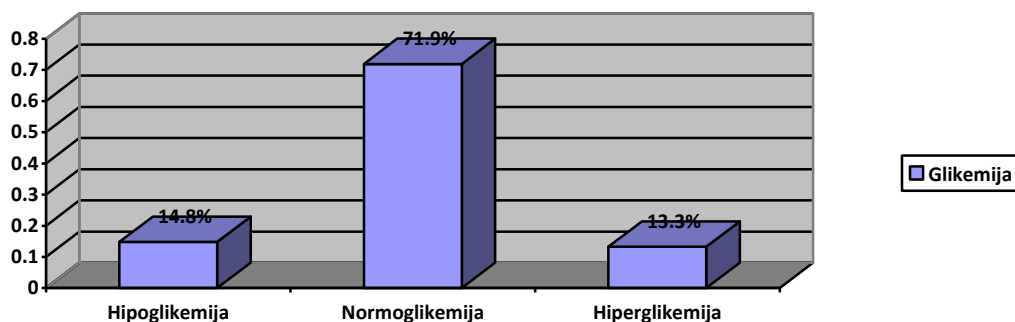
IV. 4. Ispitivanje povezanosti između kategorija glikemije, hipertenzije, HDL, triglicerida i BMI ponaosob i prisustva MS

Iako su glikemija, hipertenzija, niske vrednosti HDL - a a visoke vrednosti triglicerida i BMI neki od mogućih kriterijuma za dijagnozu MS, analizom distribucije ovih varijabli u grupama sa i bez prisustva MS (jer ni jedna od tih varijabli nije i obavezna za postavljenje dijagnoze) pokazali da su sve, varijable ponaosob, bile

statistički visoko značajno povezane sa prisustvom MS.

U ukupnom uzorku od 135 ispitanica, 20 (14,8%) ispitanica imalo je hipoglikemiju, 97 (71,9%) ispitanica imalo je normoglikemiju a 18 (13,3%) ispitanica je imalo hiperglikemiju, što se može uočiti i na grafikonu 10.

Grafikon 10. Kategorije glikemije u uzorku trudnica



Hipertenziju je imalo 64 (47,4%) ispitanice, vrednosti HDL ispod 1,29 mmol/L imalo je 42 (31,1%) ispitanice, vrednosti triglicerida iznad 1,7 mmol/L imalo je 95 (70,4%) ispitanica a BMI preko 25,00 kg/m² su imale 55 (40,7%) ispitanice.

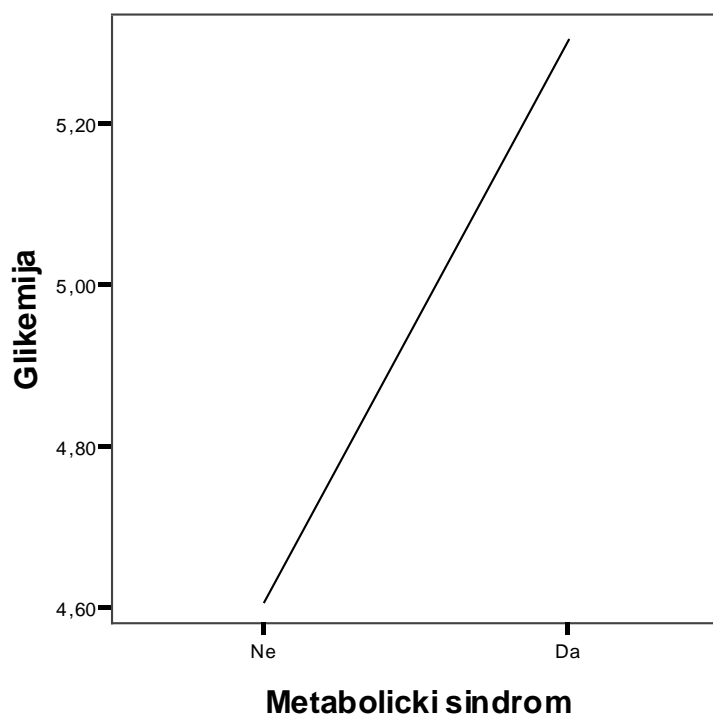
U ukupnoj kohorti od 135 trudnica prosečna vrednost BMI je 25,39±6,00. Najniža vrednost bila je 16,31 a najviša 47,40. Prosečna vrednost BMI trudnica u grupi bez MS je bila 24,49±5,52, a u grupi trudnica sa MS je bila 27,30±6,62. Ova razlika je bila statistički visoko značajna ($t= 2,565$, $p=0,011$).

Jedan od ciljeva naše studije bio je i ispitivanje povezanosti prisustva MS u uzorku trudnica sa odabranim kliničkim varijablama. Korelaciona analiza je pokazala da je prisustvo MS je bilo statistički značajno povezano sa:

- Višim nivoom glikemije ($\rho=0,306$, $p<0,001$) – grafikon 11.

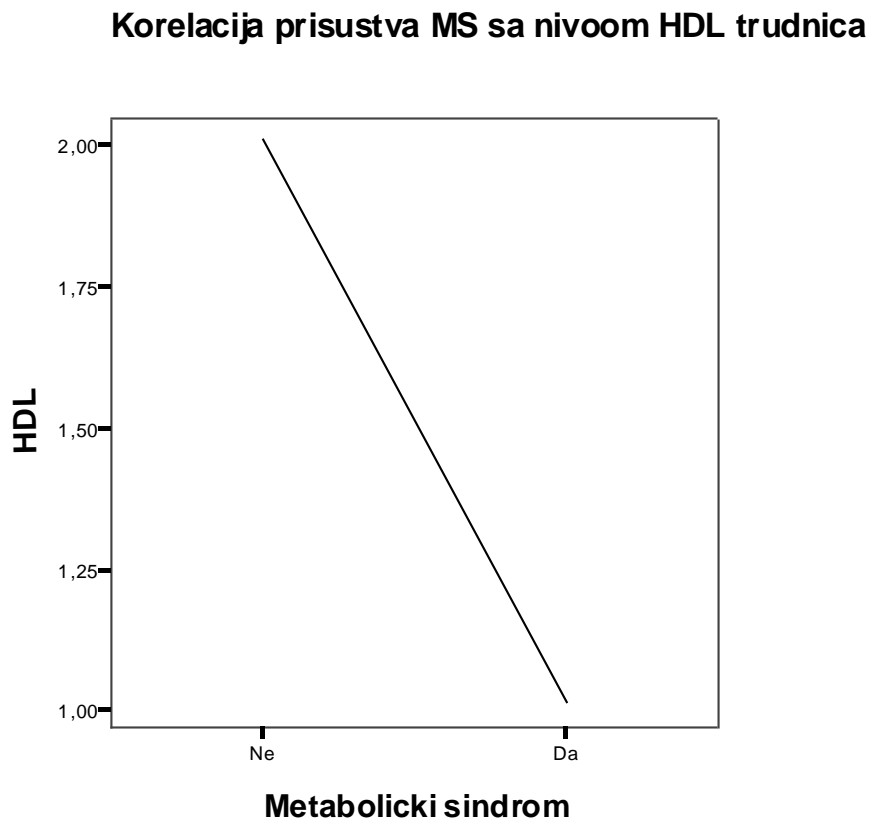
Grafikon 11. Korelacija prisustva MS sa nivoom glikemije trudnica

Korelacija prisustva MS sa nivoom glikemije trudnica



- Nižim nivoom HDL ($\rho=-0,777$, $p<0,001$) – grafikon 12.

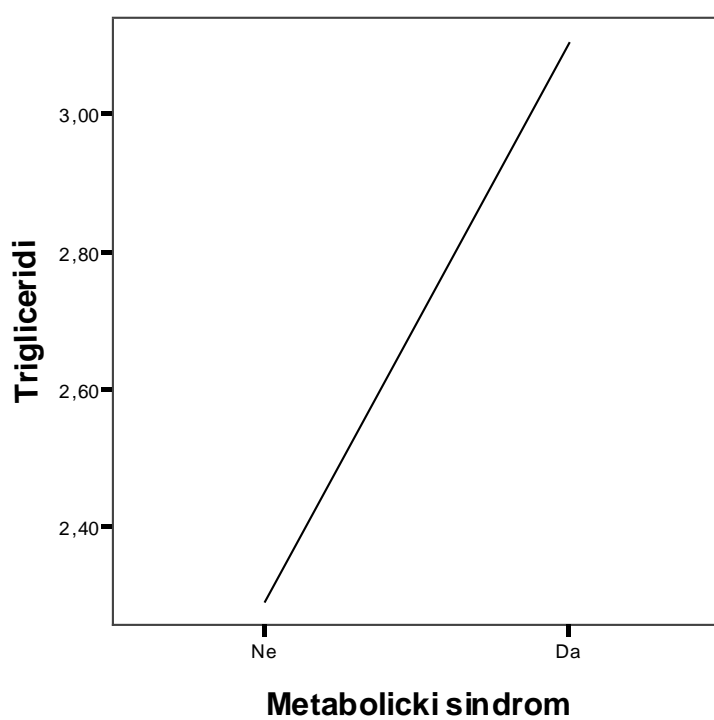
Grafikon 12. Korelacija prisustva MS sa nivoom HDL trudnica



- Višim nivoom triglicerida ($\rho=0,325$, $p<0,001$) – grafikon 13.

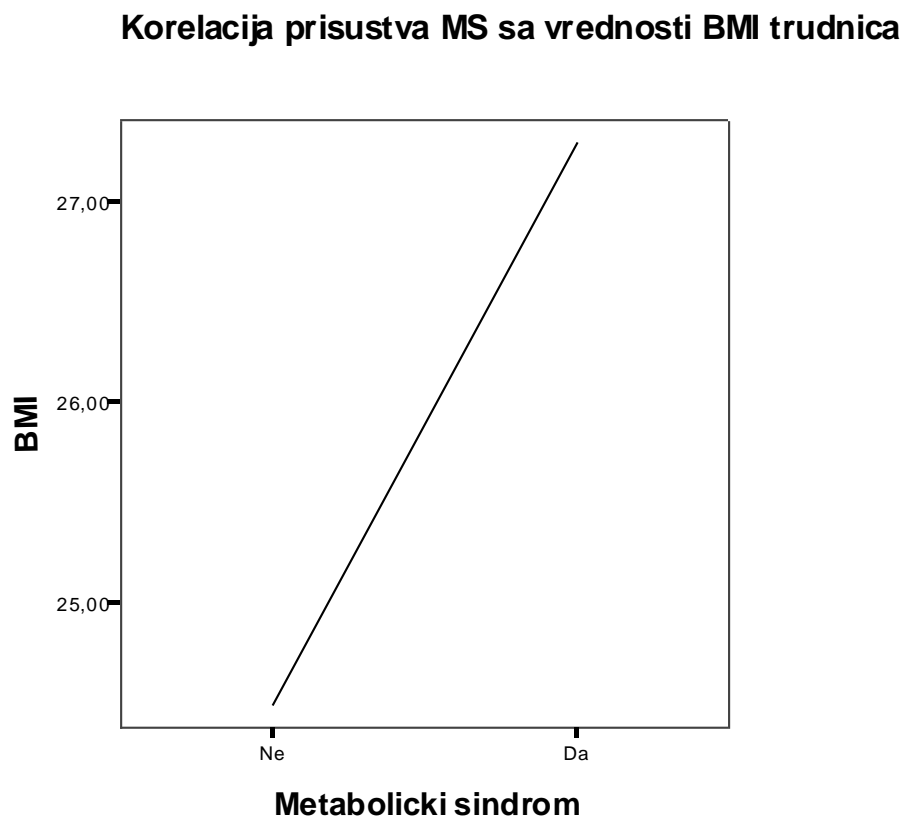
Grafikon 13. Korelacija prisustva MS sa nivoom triglicerida trudnica

Korelacija prisustva MS sa nivoom triglicerida trudnica



- Višim BMI vrednostima ($\rho=0,246$, $p=0,004$) – grafikon 14.

Grafikon 14. Korelacija prisustva MS sa vrednosti BMI trudnica



IV. 5. Ispitivanje prognostičkog značaja MS u proceni toka trudnoće (tj. učestalosti pojedinih komplikacija: preeklampsija, gestacioni dijabetes, urinarne infekcije)

Gestacioni dijabetes je imalo 18 (13,3%) trudnica. Gestacioni dijabetes je bio prisutan kod 14 od 42 (33,33%) ispitanice sa MS. Nakon kontrole na poznati konfundirajući faktor uzrast registrovano je da su trudnice sa MS imale 8,126 puta veću šansu za gestacioni dijabetesu odnosu na trudnice bez prisustva MS. Ova vrednost je bila statistički visoko značajna (OR=8,126, p=0,001), što se vidi u tabeli broj 8.

Tabela 8. Prediktivna vrednost MS u nastanku gestacionog dijabetesa

Varijable	Statistička značajnost	Unakrsni odnos
Uzrast	0,728	1,022
MS	0,001	8,126

PIH je imalo 64 (47,4%) trudnica. PIH je bio prisutan kod 32 od 42 (76,2%) ispitanice sa MS, što se može videti u tabeli broj 9.

Tabela 9. PIH u ispitivanom uzorku trudnica

		PIH		Ukupno
		Ne	Da	
Metabolički sindrom	Ne	61	32	93
	Da	10	32	42
Ukupno		71	64	135

Nakon kontrole na faktor uzrast registrovano je da su trudnice sa MS imale 12 puta veću šansu za preeklampsiju u odnosu na trudnice bez prisustva MS, ali ovaj rezultat nije bio statistički značajan (OR=1,120, p=0,554) što zapažamo u tabeli broj 10.

Tabela 10. Prediktivna vrednost MS u nastanku PIH - a

Varijable	Statistička značajnost	Unakrsni odnos
Uzrast	0,485	1,025
MS	0,554	1,120

Urinarnih infekcija nije bilo u našem uzorku.

IV. 6. Ispitivanje prognostičkog značaja MS u proceni ishoda trudnoće (perinatalni morbiditet, način završavanja porođaja, nedelje gestacije u momentu porođaja) i stanja novorođenčadi (vitalnost i donesenost novorođenčadi, telesnu težinu, telesnu dužinu i Apgar skor novorođenčadi) na rođenju

U ukupnom uzorku 68 (50,4%) se porodilo vaginalno, a 67 (49,6%) carskim rezom. U grupi bez MS 53 (57,0%) se porodilo vaginalno, a 40 (43,0%) carskim rezom. U grupi sa MS 15 (35,7%) se porodilo vaginalno, a 27 (64,3%) carskim rezom. Postoji statistički značajna razlika u načinu porođaja između dve ispitivane grupe ($\chi^2=5,239$, $p=0,022$). MS je statistički značajno korelirao sa carskim rezom ($\rho=0,197$, $p=0,022$).

Nakon kontrole na poznati konfauding faktor uzrast registrovano je da su trudnice sa MS imale 1,685 puta veću šansu za da im se porođaj završi carskim rezom odnosu na trudnice bez prisustva MS. Ova vrednost je bila statistički značajna (OR=1,685, $p=0,048$) što je i prikazano u tabeli broj 11.

Tabela 11. Prediktivna vrednost MS za način završetka porođaja carskim rezom

Varijable	Statistička značajnost	Unakrsni odnos
Uzrast	0,516	1,018
MS	0,048	1,685

U ukupnom uzorku bilo je 120 (88,9%) donesene dece (dece rođene posle 37 NG) a 15 (11,1%) nedonesene dece. U grupi bez MS bilo je 5 (5,4%) nedonesene dece a u grupi sa MS bilo je 10 (23,8%) nedonesene dece.

Nakon kontrole na poznati konfauding faktor uzrast registrovano je da je MS bio statistički značajan prognostički faktor ranijih nedelja gestacije na porođaju ($p=0,001$), što je prikazano u tabeli broj 12.

Tabela 12. Prediktivna vrednost MS za nedelje gestacije novorođenčeta na porođaju

Variable	Nestandardizovani koeficijent		Standardizovani koeficijent	t	p
	B	Standardna greška	Beta	B	Standardna greška
Konstanta	35,946	1,209		29,723	0,000
Godine	0,079	0,039	0,185	2,061	0,041
Metabolički sindrom	-1,389	0,421	-0,297	-3,297	0,001

Zavisna varijabla: Nedelje gestacije

Nakon kontrole na poznati konfauding faktor uzrast registrovano je da su trudnice sa MS imale za 2,8% veću šansu za nedonesenost novorođenčeta u odnosu na trudnice bez prisustva MS, ali ova vrednost nije bila statistički značajna ($OR=1,028$, $p=0,664$), što je prikazano u tabeli broj 13.

Tabela 13. Prediktivna vrednost MS za donesenost novorođenčadi na porođaju

Varijable	Statistička značajnost	Unakrsni odnos
Uzrast	0,599	0,990
MS	0,902	1,028

Prosečna TT bebe u ukupnom uzorku je bila 3301,41±548,07 grama. Najmanja TT je bila 1250, a naviša 4600 grama. Prosečna TT bebe u grupi trudnica bez MS je bila 3307,96±389,71 grama, a u grupi trudnica sa MS 3286,90±800,39 grama. Nije bilo statistički značajne razlike ($t=0,206$, $p=0,837$).

Nakon kontrole na poznati konfauding faktor uzrast registrovano je da MS nije bio statistički značajan prognostički faktor telesne težine novorođenčadi ($p=0,388$), a što je prikazano u tabeli broj 14.

Tabela 14. Prediktivna vrednost MS za telesnu težinu novorođenčeta na porođaju

Varijable	Nestandardizovani koeficijent		Standardizovani koeficijent	t	p
	B	Standardna greška	Beta	B	Standardna greška
Konstanta	2750.915	313.911		8.763	0.000
Godine	18.032	9.995	0.167	1.804	0.074
Metabolički sindrom	-94.688	109.308	-0.080	-0.866	0.388

Zavisna varijabla: Telesna masa novorođenčeta

Prosečna telesna dužina bebe u ukupnom uzorku je bila $50,69 \pm 2,46$ cm. Najmanja telesna dužina je bila 40 cm, a naviša 56 cm. Prosečna telesna dužina bebe u grupi trudnica bez MS je bila $50,80 \pm 1,95$ cm, a u grupi trudnica sa MS $50,43 \pm 3,34$ cm. Nije bilo statistički značajne razlike između dve ispitivane grupe ($t=0,824$, $p=0,411$). Nakon kontrole na poznati konfaunding faktor uzrast registrovano je da je MS nije bio statistički značajan prognostički faktor telesne dužine novorođenčadi ($p=0,145$), a što vidimo u tabeli broj 15.

Tabela 15. Prediktivna vrednost MS za telesnu dužinu novorođenčeta na porođaju

Varijable	Nestandardizovani koeficijent		Standardizovani koeficijent	t	p
	B	Standardna greška	Beta	B	Standardna greška
Konstanta	48.229	1.406		34.296	0.000
Godine	0.083	0.045	0.172	1.864	0.065
Metabolički sindrom	-0.719	0.490	-0.136	-1.468	0.145

Zavisna varijabla: Telesna dužina novorođenčeta

Postoji statistički značajna razlika u Apgar skoru između dve ispitivane grupe ($\chi^2=14,723$, $p=0,023$). Prisustvo MS je statistički značajno koreliralo sa nižim vrednostima Apgar skora ($\rho=-0,203$, $p=0,018$). Nakon kontrole na poznati konfaunding faktor uzrast registrovano je da je MS bio statistički značajan prognostički faktor niže vrednosti Apgar skora ($p=0,003$) a što se vidi u tabeli broj 16.

Tabela 16. Prediktivna vrednost MS za Apgar skor

Varijable	Nestandardizovani koeficijent		Standardizovani koeficijent	t	p
	B	Standardna greška	Beta	B	Standardna greška
Konstanta	8.940	0.554		16.151	0.000
Godine	-0.005	0.018	-0.026	-0.285	0.776
Metabolički sindrom	-0.574	0.193	-0.268	-2.978	0.003

Zavisna varijabla: Apgar skor

V DISKUSIJA

V. 1. Učestalost MS i prevalencija gojaznosti

Podatke o učestalosti MS u populaciji trudnica, u drugoj polovini trudnoće, veoma je teško pronaći, obzirom da je većina saopštenja bazirana na podacima o učestalosti MS na početku trudnoće. Generalno, studije koje su ispitivale MS u drugoj polovini trudnoće su još uvek retke i neobjavljene. Prevalencija MS sindroma u našem uzorku je iznosila 31,1%. Naši rezultati korespondiraju sa saopštenjima o incidenciji i prevalenciji ovog sindroma u populaciji žena u svetu (79). Smatra se da je prevalencija MS između muškaraca i žena slična, te da se i trudnice u drugoj polovini trudnoće mogu inkorporirati u populaciju žena ali da se incidencija i prevalencija ovog sindroma na početku trudnoće kreće od 2,9% do 3,5% (80, 81). Prevalencija MS kod muškaraca se kreće od 9,5% do 45,6% a kod žena od 7% do 45% (82) i ona raste sa vremenom, jer je procenat gojaznih u svetu u stalnom porastu i preta da poprimi razmere pandemije.

Diskrepanca koja se javlja u učestalosti MS i ranoj i kasnoj trudnoći, može da ima nekoliko objašnjenja. Danas je poznato da je učestalost gojaznih trudnica značajno visoka i kreće se od 19 - 25% u svetu prilikom prvog antenatalnog pregleda (83). U našoj studiji, koja je izvedena tokom 2008. godine na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije i Bolnici za ginekologiju i akušerstvo KBC Zvezdara u Beogradu, u uzorku pacijentkinja koje su se porodile carskim rezom bilo je 33.5% žena sa prekomerenom telesnom težinom i gojaznih a većina njih je trudnoću započela kao normalno uhranjena sa prosečnim BMI $23,88 \pm 5,12 \text{ kg/m}^2$ (65). Sama činjenica da

je prilikom prvog antenatalnog pregleda TT trudnica u fiziološkim opsezima, može da govori u prilog kako se MS pojavljuje kasnije u trudnoći, onda kada dođe do prekomerenog povećanja TT koje odstupa od preporaka SZO. U istoj studiji, saopšteno je da se čak 89% pacijentkinja ugojilo više od 12 kg (65), što značajno odstupa od preporuka SZO a govori u prilog veće verovatnoće za mogućnost nastanka MS u drugoj polovini trudnoće. Iako se podaci o prevalenci MS u ranoj trudnoći odnose na svetske studije, u Srbiji se i dalje zaobilazi merenje TT trudnica prilikom redovnih kontrola kod ginekologa i beleženje porasta. Čak je i naša studija pokazala da u grupi pacijentkinja bez MS njih 12 (12,9%) nije kontrolisalo TT tokom trudnoće a u grupi trudnica sa MS njih 4 (9,5%) nije kontrolisalo TT tokom redovnih kontrola kod ginekologa, što je prilično zabrinjavajuć podatak. TT trudnice trebalo bi da bude deo rutinske, antenatalne kontrole, što ona jeste u svetu, odavno.

Prevalencija gestacionog dijabetesa u svetu je drastično porasla u poslednjih 20 godina. Brojke su različite, u različitim delovima sveta i između različitih etničkih grupa, ali se zna da se prevalencija gestacionog dijabetesa kreće od 3,7 % do 6,9 % (84). Mogući uzroci povećanja prevalencije gestacionog dijabetesa u poslednjih 20 godina su porast prevalencije gojaznosti, fizička neaktivnost, dijete zasićenim mastima i pušenje (84). Gestacioni dijabetes je dijabetes koji se po prvi put javlja u trudnoći. Obično se javlja kod pacijentkinja kod kojih je smanjeni rezervni kapacitet pankreasa, a koga trudnoća dodatno opterećuje zbog niza metaboličkih osobenosti. HPL, jedan od najznačajnijih hormona koje luči posteljica je antagonist insulina ali svoje efekte pokazuje tek oko 28. nedelje gestacije kada je posteljica dovoljno velika da sintetiše dovoljno visoke koncentracije ovog hormona i tada su antiinsulinski te dijabetogeni efekti trudnoće dovoljno izraženi da mogu dovesti do manifestnog poremećaja

glikoregulacije. U tom periodu najčešće dolazi do poremećaja glikoregulacije pa se tada rizičnim grupama savetuje test oralnog opterećenja glukozom. Rizične grupe pacijentkinja su one sa dijabetesom u porodičnoj anamnezi, trudnice preko 35 godina starosti, makrozomični plodovi u predhodnim trudnoćama, predhodni spontani pobačaji, preveremeni porođaji i mrtvorodenost, predhodni PCOSy. Promene u aktuelnoj trudnoći koje zahtevaju test oralnog opterećenja glukozom su: glikemija našte 6 - 7 mmol/l, glikozurija, povećana količina plodove vode, hipertrofični plodovi, hipertrofija posteljice i anomalnije ploda (31).

Gestaciona hipertenzija ili PIH (Pregnancy Inducted Hypertension) je hipertenzija u trudnoći koja se po prvi put javlja nakon 20 nedelje gestacije. Javlja se u 2 - 3% svih trudnoća (85). Faktori rizika za nastanak PIH - a su: PIH u predhodnoj trudnoći, prvorođake, veoma mlade žene ili žene preko 35 godina starosti, hipertenzija u porodičnoj anamnezi, gojaznost, višestruka trudnoća (86). Upravo zbog činjenice da se javlja u drugoj polovini trudnoće, moguće je da je jedan od uzroka povišene prevalencije MS u kasnoj u odnosu na ranu trudnoću.

U trudnoći su fiziološki povišeni holesterol i trigliceridi (87). Nivo holesterola posebno raste tokom drugog trimestra a najviše vrednosti dostiže u trećem trimestru te se obično, rutinski i ne preporučuje u sklopu laboratorijskih analiza. Vrednosti se uglavnom vraćaju na uobičajene 4 nedelje posle porođaja (87) te se u trudnoći ne preporučuje lečenje hiperlipidemije. Istraživanja pokazuju da vrednosti holesterola najbrže padaju kod majki koje doje svoju decu (88). I ovo može da bude jedan od razloga dikrepance u prevalenciji MS u ranoj i kasnoj trudnoći. U ranoj trudnoći organizam žene nije izložen toliko složenim metaboličkim promenama, da bi sa daljim tokom i napredovanjem trudnoće te promene bile sve izraženije, pa tako i povećavale

mogućnost za nastanak patoloških stanja, posebno ukoliko su postojali faktori rizika. Početak trudnoće korelira sa manjim brojem patoloških stanja a većom učestalošću spontanih pobačaja, za razliku od druge polovine trudnoće, kada zbog sve viših koncentracija hormona imamo i potpuno izmenjenu metaboličku aktivnost.

Upravo zbog svega navedenog, potrebno je još u ranoj trudnoći sprovoditi *screening* testove za pojedina patološka stanja kako bi se definisala rizična kategorija pacijentkinja kod koje bismo mogli i da očekujemo određeni tip patologije. Na taj način, svakako se smanjuje perinatalni morbiditet i mortalitet, a on je jedan od osnovnih pokazatelja stanja zdravstvene zaštite jedne zemlje.

Prevalencija gojaznosti u našem uzorku iznosila je: 6 ispitanica (4,4%) bilo je pothranjeno, 74 (54,8%) je imalo normalnu TT, 29 (21,5%) je imalo prekomernu težinu, 14 (10,4%) gojaznost I stepena, 7 (5,2%) gojaznost II stepena, a 5 (3,7%) gojaznost III stepena. Prosečna vrednost BMI bila je $25,36 \pm 6,00$. Istraživanje koje smo sproveli u istoj ustanovi, u KGA KCS 2008/2009 godine na 200 trudnica, pokazalo je da je incidencija gojaznih u populaciji trudnica koje su se porodile carskim rezom iznosila 67 (33,5 %) od kojih je čak 45 (55,7 %) na početku trudnoće bilo normalno uhranjeno tj. koje su na početku trudnoće imale BMI između 18,50 i 24,99 kg/m² (67). Ovi podaci se slažu sa podacima velikih, svetskih studija.

Saopštenje iz 2000. godine ispitalo je povezanost gojaznosti i trudnoće sa posebnim osvrtom na komplikacije i troškove lečenja u SAD. U ovom saopštenju prikazane su incidencije gojaznosti među trudnicama u čitavom svetu. Tako je incidencija gojaznosti u SAD - u tokom 90. - ih godina prošlog veka iznosila čak 30%, dok je u Evropskoj Uniji u istom periodu najviša incidencija gojaznosti među trudnicama bila u Švedskoj 26,1% a najniža u Francuskoj 17% (89).

Velika retrospektivna, kohortna studija, izvedana u Velikoj Britaniji na trudnicama u periodu od 1976. godine do 2005. godine objavila je da se incidencija gojaznosti među trudnicama u SAD - u kreće od 18,5 do 38,3 %, a da se u zemljama Zapadne Evrope ona kreće od 28% kod trudnica sa prekomerenom TT do 11% trudnica koje su gojazne (90).

Na teritoriji Srbije objavljena je studija o incidenciji gojaznosti u trudnoći na teritoriji grada Kragujevca tokom 2012/2013. godine. Incidencija trudnica sa prekomerenom TT iznosila je 22,83% u ispitivanom uzorku, incidencija gojaznih trudnica bila je 4,32% a povećan prirast telesne mase u trudnoći imalo je 38,89% trudnica (91). Sa druge strane studija izvedena u Novom Sadu 2004. godine pokazala je da je u ispitivanom uzorku gojaznih trudnica čak 22,25% imalo TT preko 100 kg a 5,48% preko 120 kg što govori u prilog značajnosti problema gojaznosti u našem području (92).

V. 2. Socio - demografske karakteristike trudnica i MS

Od socio - demografskih karakteristika trudnica u našem istraživanju, pratili smo: uzrast trudnica, stepen stručne spreme, zanimanje, bračno stanje, mesto stanovanja i paritet obzirom da su sve ispitanice bile trudnice. Korelaciona analiza našeg istraživanja je pokazala da je jedino stariji uzrast trudnica bio statistički, visoko značajno povezan sa prisustvom MS u trudnoći što su pokazale i druga sapštenja.

Velika, američka studija, izvedena tokom 3 godine na uzorku od 12861 pacijenta, pokazala je da je MS značajno o povezan sa godinama starosti i da sa godinama starosti raste i rizik za nastanak ovog sindroma (93). Takođe, studija koja se bavila prevalencijom MS kod starijih od 20 godina života, izvedenoj na 3423 pacijenata, u Americi, 2009. godine, pokazala je da su pacijenti između 40 - 59 godine života, čak pod tri puta većim rizikom od nastanka MS nego pacijenti između 20 - 39 godine života (94). Jasno je da sa godinama života raste rizik za najveći broj oboljenja jer reparacioni DNK mehanizmi vremenom stare. Stoga je odloženo roditeljstvo i rađanje posle 35. godine života izuzetno rizično iako danas gotovo i ne postoji svest o tome. Rizičnom trudnoćom smatra se trudnoća iznad 35. godine života ali kako je danas, sve veći broj žena koje rađaju u ovim godinama, sve je veća učestalost trudnoća nastalih metodama asistirane reprodukcije, posebno rizičnim trudnoćama podrazumevaju se trudnice starije od 40 godina.

Posle reproduktivnog perioda u životu žene, sledi tranzitorni period koji započinje oko 40. godine života i traje oko 10 godina pred menopauzu. Tada dolazi do značajnih metaboličkih promena u organizmu žene koje su uslovljene hormonalnim promenama. Koncentracije pojedinih hormona počinju da variraju i ako do trudnoće i dođe, često neadekvatan hormonalni status može da ugrozi trudnoću i rađanje. Zato je kod ovih žena, najveći procenat spontanih pobačaja i missed abortiona. Sa druge strane kvalitet jajne ćelije je značajno slabiji što posebno ugrožava trudnoću lošim kvalitetom embriona koji često bivaju odbačeni. Tokom trudnoće čitav organizam žene opravdano funkcioniše na višem nivou, nastojeći da ispuni fiziološke zahteve fetusa. Gestacioni sindromi nastaju onda kada organizam žene nije u stanju da se prilagodi povišenim zahtevima fetusa a pored genetske predispozicije i prisustva hroničnih bolesti, oni se

često javljaju i kod starijih žena (95).

Danas je zbog odloženog rađanja i kasnog roditeljstva starosna granica za invazivnu, prenatalnu dijagnostiku (amniocenteza, kordocenteza i biopsija horionskih čupica) pomeren na 35 godina života na 38 godina života, a rizici koji su se odnosili na starije prvorođene (krajem osamdesetih godina prošlog veka - žene tridesetih godina, početkom 2000. godine - žene sa 35 i više godina), danas se uglavnom odnose na žene sa 40 i više godina. Upravo iz istih razloga, metode invazivne, prenatalne dijagnostike se polako napuštaju i ustupaju mesto novim, neinvazivnim testovima kojima se iz krvi majke može dobiti uvid u kariotip ploda sa visokom pouzdanošću.

Čuvena, američka Mejo klinika objavila je na svom zvaničnom sajtu da su trudne žene sa 35 i više godina pod povišenim rizikom za nastanak višestrukih trudnoća, gestacionog dijabetesa, hipertenzivnog sindroma u trudnoći, prevremenog porođaja i novorođenčadi sa malom TT, carskih rezova, hromozomskih aberacija i spontanih pobačaja.

Velika studija izvedena u periodu od 1988. godine do 1997. godine u Engleskoj, dokazala je da je kod trudnica posle 35. godine života povećana učestalost za nastanak: gestacionog dijabetesa, placente previje, karlične prezentacije ploda, instrumentalnog završavanja vaginalnog porođaja - vakumom ili forcepsom, planiranih carskih rezova, hitnih carskih rezova, postporođajnog krvarenja, porođaja pre 32. nedelje gestacije, TT plodova ispod petog percentila i mrtvorodenosti (96).

Takođe, izuzetno je zanimljivo švedsko saopštenje iz 2009. godine kojem su obuhvaćena i analizirana sva saopštenja u periodu od 2000. godine do 2008. godine na engleskom jeziku a vezana za trudnice preko 35 godina starosti i koje je dokazalo povišeni rizik od gestacionog dijabetesa, PIH - a, preeklampsije, carskih rezova i

indukcije porođaja u ovoj kategoriji trudnica (97). Perinatalni morbiditet i mortalitet, neonatalni mortalitet i intrauterina smrtnost plodova se značajno povećavaju sa godinama starosti trudnice (97).

U našoj studiji bilo je ukupno 12 (9,9%) žena sa 40 i više godina života. Svetska saopštenja govore u prilog povećanih antenatalnih, intrapartalnih, postpartalnih i neonatalnih rizika u ovoj grupi trudnica ali i to da je ukupan neonatalni ishod kod ovih žena nepromenjen u odnosu na kontrolnu grupu trudnica od 20 - 29 godina života (98). Zanimljivo je i da kod starijih žena koje su imale umerenu TT do 67,5 kg nije bilo značajnijih komplikacija tokom trudnoće i porođaja (99). Starije rotke sa normalnom uhranjenošću i niskim paritetom, imale su povišenu učestalost dijabetes melitusa u trudnoći i završavanja porođaja carskim rezom, a najzanimljivija činjenica je da se njihov neonatalni ishod nije razlikovao od onih u grupi između 20 i 30 godina života (99).

Činjenica da starije žene rađaju decu, što zbog uvođenja metoda asistirane reprodukcije, što zbog mogućnosti planiranja trudnoće i kontrole fertiliteta povećava rizik za pojavu niza patoloških stanja u trudnoći, porođaju i babinjama. Zato je i naše istraživanje pokazalo, da je u grupi žena sa MS prosečna starost pacijentkinja bila $34,98 \pm 4,65$ godina. Najmlađa pacijentkinja je imala 20 godina, a najstarija 45 godina, što je pokazalo statistički, visoko značajnu povezanost sa pojavom MS u trudnoći. Starije trudnice češće oboljevaju od hipertenzivnog sindroma u trudnoći i gestacionog dijabetesa, što može biti i objašnjenje za ovakve rezultate.

U našem istraživanju stepen stručne spreme, zanimanje, bračno stanje i paritet pokazali su povezanost sa nastankom MS ali te korelacije nisu bile statistički značajne. Dosadašnja saopštenja o MS u trudnoći nisu ispitivala ove socio - demografske

karakteristike. Već pomenuta američka studija, izvedena u trogodišnjem periodu 2003-2006. godine na 3243 pacijenta dokazala je povezanost MS sa rasom; najveća učestalost bila je kod ne- Hispano Crnaca i meksičkih Amerikanaca (94) ali u našem istraživanju sve ispitanice bile su bele rase. Saopštenje objavljeno 2003. godine koje je ispitivalo 10766 žena, pokazalo je da se MS češće javljao kod žena koje završile srednju školu, kod žena sa niskim kvalitetom života i kod žena koje su imale veliki broj subjektivnih simptoma (100). Prošlogodišnje saopštenje ispitivano na Filipinima, pokazalo je veću učestalost MS kod pacijenata koji žive u gradovima i kod zaposlenih (101).

V. 3. Specifične navike trudnica i MS

U ukupnoj kohorti od 135 trudnica, 32 (23,7%) ispitanice je pušilo u trudnoći i to 17 od 93 žene (18,3%) iz grupe bez MS i 15 od 42 trudnice (35,7%) iz grupe sa MS. Ova razlika je bila statistički značajna ($\chi^2=4,863$, $p=0,027$). Pušenje cigareta je statistički značajno koreliralo sa prisustvom MS ($\rho=-0,190$, $p=0,027$). Sa druge strane, broj popušenih cigareta dnevno, bio je prosečno mnogo veći u grupi trudnica bez MS. Ovakvi rezultati su očekivani, obzirom da u našoj sredini trudnice i dalje puše iako je svest o štetnosti pušenja prilično razvijena. Trudnice kod kojih se tokom trudnoće pojavljuju bilo kakva odstupanja od fiziologije, što sa maternalne, što sa fetalne strane, uglavnom budu uplašene, pa ako i ne mogu da ostave pušenje, one smanje broj popušenih cigareta dnevno. To je i jedna od mogućih interpretacija ovog rezultata.

Velika meta - analiza prospektivnih studija, koja je obuhvatila čak 56691 ispitanika u 8688 studija u 2012. godini, pokazala je visoko značajnu povezanost između pušenja cigareta i MS (102). Takođe, dokazana je povezanost i pušenja cigareta u trudnoći sa kasnijim metaboličkim sindromom kod dece (103). Pušenje u trudnoći povećava rizik za nastanak hipertenzije, visokih vrednosti holesterola i velikog broja subjektivnih tegoba kasnije u životu tih novorođenčadi (103).

Odavno je poznato da je pušenje izuzetno škodljivo za humani organizam a naročito za trudnice. Ono je jedan od vodećih uzroka KVB i karcinoma pluća u svetu. Shodno tome, očekivano je da je pušenje značajno povezano sa prisustvom MS u trudnoći.

U našem, ukupnom uzorku od 135 trudnica njih 3 (2,2%) su konzumirale alkohol (2 (2,2%) u grupi bez i 1 (2,4%) u grupi sa MS). Ova razlika nije bila statistički značajna. Konzumacija alkohola, naročito u prvom trimestru trudnoće može da dovede do poremećaja morfogeneze ploda i male telesne težine plodova (intrauterinog zastoja u rastu ploda i *small for date baby*). Saopštenje iz davne 1983. godine, pokazalo je da konzumacija alkohola u trudnoći povećava rizik za nisku TT novorođenčadi, prevremeni porođaj, mrtvotodenost i abrupciju placente (104).

Kada je u pitanju konzumacija alkohola i MS, saopštenja su oprečna. Studija iz 2004. godine u Americi pokazala je da umerena konzumacija alkohola čak smanjuje prevalenciju MS (105). Međutim, studija iz 2008. godine takođe u Americi, dokazala je da konzumacija alkohola povećava prevalenciju MS (106). Nažalost, još uvek nema saopštenja koja su ispitala konzumaciju alkohola i MS u trudnoći ali se zna da alkohol, posebno u većim količinama može štetno da deluje i na plod i na majku, čak je u ovoj grupi trudnica zabeležen i veći broj spontanih pobačaja u prvom trimestru trudnoće. Najrizičniji unos alkohola je neposredno pre začeća i tokom prvog trimestra a hronični

alkoholizam može da dovede i do pojave tipičnih malformacija ploda koje su označene kao fetalni alkoholni sindrom.

U našem uzorku 24 (17,8%) trudnice su bile fizički aktivne; 18 (19,4%) u grupi bez MS i 6 (14,3%) u grupi sa MS. Ova razlika nije bila statistički značajna a fizičke aktivnosti koje su trudnice primenjivale u trudnoći su bile šetnja, joga i plivanje. Kada je u pitanju fizička aktivnost pre trudnoće samo 44 (32,6%) trudnice su bile fizički aktivne pre trudnoće što takođe nije pokazalo statistički značajnu razliku. U našoj populaciji žene se u malom procentu bave sportom, a obzirom da su ispitanice u našem uzorku bile trudnice sa rizičnim trudnoćama, koje su bile hospitalizovane, očekivano je i da u trudnoći nisu primenjivale fizičke aktivnosti jer im je savetovano uglavnom mirovanje, obzirom na propratnu patologiju koju su imale. Američko Udruženje ginekologa i akušera preporučuje 30 minuta dnevno redukovane fizičke aktivnosti trudnicama tj. fizičku aktivnost prilagođenu trudnicama ali samo u slučajevima fiziološke trudnoće bez komplikacija. Trudnice koje ne smeju da vežbaju su:

- Trudnice koje imaju krvarenje ili *spotting*
- Trudnice sa nisko usađenom posteljicom ili placentom praeviom
- Trudnice sa pretećim pobačajem ili predhodnim pobačajima
- Trudnice sa predhodnim preveremenim porođajima
- Trudnice sa inkompetentim grlicem materice

Mnoge studije do sada, pokazale su povezanost fizičke aktivnosti i MS. Fizička aktivnost je u osnovi prevencije i propratni deo terapije MS. Randomizirane, kontrolisane studije pokazale su da fizička aktivnost ima blagi ili umereni efekat na metaboličke i kardiovaskularne faktore rizika koji predstavljaju ili su u vezi sa MS

(107). Epidemiološke studije pokazuju da redovna fizička aktivnost sprečava rizik od nastanka dijabetes melitusa tipa 2, KVB i rane smrtnosti a iako još uvek nisu objavljene kontrolisane, randomizirane studije vezane za prevenciju i lečenje MS, ipak postoji nekoliko kontrolisanih, randomiziranih studija koje su dokazale da promena načina života uključujući i uvođenje fizičke aktivnosti pokazuje efikasnost u prevenciji dijabetes melitusa tipa 2 kod gojaznih osoba i osoba sa intolerancijom glukoze (107).

Naša studija pokazala je da je prosečna TT trudnica bez MS na početku trudnoće bila je $69,08 \pm 15,72$ kg, a trudnica sa MS je bila $76,00 \pm 19,36$ kg. Postojala je statistički značajna razlika među grupama u odnosu na ovu varijablu. Sa druge strane, prosečan porast TT trudnica bez MS bio je $12,72 \pm 6,83$ a trudnica sa MS bio je $12,12 \pm 6,34$ pri čemu nije bilo statistički značajne razlike između grupa u odnosu na ovu varijablu.

Danska studija objavljena 2009. godine a izvedena na 1066 trudnica u Centru za trudnice sa dijabetesom u Kopenhagenu, dokazala je povezanost između telesne težine u trudnoći tj. gojaznih trudnica i rizika za nastanak MS i dijabetesa kasnije u životu (108). Obzirom da se MS najčešće i javlja kod gojaznih, uključujući i gojazne trudnice, ovakav rezultat se slaže sa većinom svetskih saopštenja. Naša studija iz 2009. godine, izvedena na ispitanicama u KGA KCS i Bolnici za ginekologiju i akušerstvo KBC Zvezdara pokazala je da najveći broj trudnica koje su navele izmene u režimu ishrane tokom trudnoće je bio normalno uhranjen na početku trudnoće $N=45$ (57,7 %) žena ali i da nije bilo statistički značajne razlike u vrsti namirnica koje su unošene u povećanoj količini tokom trudnoće ($\chi^2=12,38$; $p>0,05$) (20, 67). Nije bilo statistički značajne povezanosti ni između broja kilograma za koliko su se ispitanice ugojile u trudnoći i vrste namirnica koje su tokom trudnoće uzimane u povećanoj količini ($r=0,638$; $p>0,05$) (20, 67).

Saopštenje iz 2012. godine pokazalo je značaj ishrane u trudnoći i objasnilo da je maternalna gojaznost pre trudnoće, nezavisni faktor rizika za nastanak gojaznosti kod novorođenčadi i kasnije dece, sa posebnim akcentom na abdominalnu gojaznost (109). Štaviše, dokazana je i povezanost između maternalnog indeksa telesne mase i indeksa telesne mase deteta, insulinske rezistencije i abdominalne gojaznosti (109). Gojaznost u trudnoći je značajno povezana sa rizikom za nastanak gestacionog dijabetesa i postoje mnoga saopštenja o povezanosti gestacionog dijabetesa majke i dijabetesa deteta, kao i kasnije gojaznosti kod te dece (109).

Shodno svemu, predhodno iznetom zaključuje se da je značaj ishrane u trudnoći višestruk. Nepravilna i neadekvatna ishrana u trudnoći, ne samo što komplikuje trudnoću, porođaj i babinje, nego predstavlja i značajan rizik od metaboličkih i kardiovaskularnih poremećaja i za majku i za dete, u kasnijim godinama života.

V. 4. Glikemija, hipertenzija, HDL, trigliceridi i BMI ponaosob i MS

Iako su glikemija, hipertenzija, HDL holesterol, trigliceridi i indeks telesne mase, neki od mogućih kriterijuma za dijagnozu MS, analiza distribucije ovih faktora u grupama sa i bez prisustva MS (jer ni jedan od tih faktora nije i obavezan za dijagnozu) pokazala je da su postojeće vrednosti ispitivanih varijabli bile statistički, visoko značajno povezane sa prisustvom MS što su dokazale i druge svetske studije.

Danas se zna da trudnice sa intolerancijom glukoze imaju rizik za nastanak MS čak tri meseca nakon porođaja. Stoga je skrining na toleranciju glukoze u trudnoći od velikog značaja, jer se njime mogu predvideti i sprečiti eventualni rizici za KVB kasnije u životu. Studija koja je izvedena na Univerzitetu u Lozani 2005. godine, pokazala je da je četvrtina trudnica sa gestacionim dijabetesom, razvila intoleranciju glukoze i metabolički poremećaj ranije, pre trudnoće i da su te trudnice pod povišenim rizikom za nastanak MS i dijabetes melitusa tipa 2 (110). I ova studija savetuje OGTT test svim trudnicama koje su u rizičnoj grupi. Takođe studija iz 2005. godine dokazala je da žene sa predhodnim gestacionim dijabetesom imaju smanjeno lučenje insulina i hiperglikemiju, ali ne i kliničku sliku MS. Gojaznost, surogat indeks insulinske rezistencije je najvažniji prediktor MS kod praćenja pacijentkinja (110).

PIH ili pregnancy induced hypertension je hipertenzija koja se po prvi put javlja u trudnoći posle 20. nedelje gestacije kod žena koje nemaju hipertenziju u predhodnoj anamnezi. PIH udružen sa proteinurijom, definiše se kao preeklampsija, a kada nema proteinurije definiše se kao gestaciona hipertenzija ili prolazna, tranzitna hipertenzija.

Studija objavljena 2008. godine a izvedena u Gani ispitivala je faktore rizika za MS kod trudnica sa PIH - om (112). U studiji je učestvovalo 30 trudnica sa preeklampsijom, 70 trudnica sa gestacionom hipertenzijom a kontrolnu grupu činilo je 50 normotenzivnih trudnica (112).

Sve trudnice praćene su u drugoj polovini trudnoće. Rezultati ove studije podudaraju se sa rezultatima našeg istraživanja jer su pokazali statistički značajno povećanje prevalencije MS u grupi trudnica sa PIH - om u poređenju sa grupom normotenzivnih trudnica. Takođe je i studija izvedena 2005. godine u Kanadi, objavila slične rezultate kao i naše istraživanje (113). I ova studija pokazala je da u populaciji belih žena,

prevalencija MS značajno raste kod trudnica sa PIH - om, posebno kod onih sa PIH – om tokom prve trudnoće te ukazuje na značajnost dugoročnog praćenja kardiovaskularnih rizika u ovih žena (113). Studija iz 2009. godine u Turskoj ispitala je povezanost između pojedinih komponenti MS i PIH - a. I ova studija dokazuje da prisustvo više komponenti MS mogu biti faktor rizika u nastanku PIH - a (114).

Holesterol je sastavni deo organizma; osnovni je gradivni element ćelijskih membrana a direktno je odgovoran za sintezu steroidnih hormona u reproduktivnim žlezdama i nadbubrežju; za sintezu holnih kiselina u hepatocitima; za transport vitamina rastvorljivih u mastima tj. liposolubilnih vitamina - A, D, E, K. Obzirom da je kolesterol nerastvorljiv u vodi, on se u krvi transportuje tako što se vezuje za specifične, proteinske nosače, gradeći jedinjenja označena kao lipoproteini. Lipoproteini se prema specifičnoj gustini klasifikuju na:

- VLDL (engl. *very Low Density Lipoprotein*), lipoproteini vrlo male gustine
- LDL (engl. *low Density Lipoprotein*), lipoproteini male gustine
- HDL (engl. *high Density Lipoprotein*), lipoproteini velike gustine

20% ukupnog kolesterola u serumu čini HDL kolesterol, koji ima protektivnu ulogu u organizmu i direktni je pokazatelj zaštićenosti od KVB.

Holesterol koji se prenosi u organizmu HDL lipoproteinima označen je kao HDL kolesterol. Referentne vrednosti HDL kolesterola u biohemijskoj laboratoriji Kliničkog centra Srbije su veće od 1,00 mmol/l. Što su vrednosti HDL kolesterola više, to označava bolju zaštitu organizma od KVB. Holesterol koji se prenosi u organizmu LDL lipoproteinima označen je kao LDL kolesterol. Za razliku od HDL kolesterola, LDL

holesterol govori u prilog ateroskleroze i faktora rizika za koronarne bolesti. To je tzv. „**loš holesterol**“ i njegove vrednosti u serumu trebaju da budu što niže.

Naše istraživanje pokazalo je statistički, visoko, značajnu povezanost koncentracija HDL holesterola sa nastankom MS kod trudnica. I ovaj rezultat, slaže se sa rezultatima drugih svetskih studija i saopštenja. Studija izvedena na Kritu u Grčkoj, 2009. godine, koja je ispitivala povezanost MS i preveremenog porođaja, dokazala je da je odnos LDL holesterola i HDL holesterola značajno povezan sa povećanim rizikom za nastanak, kako MS u trudnoći tako i prevremenog porođaja (115). Studija iz 2009. godine koja je obuhvatila 1889 ispitanika, dokazala je značajnu povezanost između LDL holesterola i prevalencije MS kao i povezanost sa svim ostalim komponentama MS ponaosob: abdomininalne gojzanosti, hiperglikemije i hipertrigliceridemije (116).

Trigliceridi su jedinjenja tj. estri masnih kiselina i glicerola koja potiču iz hrane. Vrednosti u krvi značajno rastu odmah nakon uzimanja hrane i zadržavaju se do 12h. Analiza se radi u sklopu proširene biohemije, obično ujutru, našte, a referentne vrednosti laboratorije Kliničkog centra Srbije su od 0 - 1,7 mmol/l. Visoke vrednosti triglicerida i frakcija holesterola nisu povezane samo sa povećanim konzumiranjem masne hrane; postoji i genetska predispozicija za povišene vrednosti triglicerida u krvi, unutar jedne porodice. Tokom trudnoće, lipidni status se značajno menja. Od 12. nedelje trudnoće vrednosti fosfolipida, holesterola sa svim frakcijama (HDL, LDL, ukupni) i triglicerda se značajno povećavaju kao odgovor na visoke koncentracije estrogena i insulinsku rezistenciju (117). Saopštenje iz 2011. godine dokazuje povezanost visokih koncentracija triglicerida i prevremenog porođaja i preeklamsije, kao i nastanka MS majke kasnije u trudnoći a razmatra i eventualni efekat na plod u smislu poremećaja fetalnog rasta i rizika za pojavu KVB kod ove dece, kasnije u životu

(117). Saopštenje iz davne 1982. godine ukazuje na najviši porast triglicerida u trećem trimestru trudnoće (118) što je možda i objašnjenje za veću verovatnoću nastanka MS u drugoj polovini trudnoće a što odgovara i rezultatima koje smo dobili u našem istraživanju. Jedno od poslednjih saopštenja koje je ispitivalo koncentracije triglicerida u trudnoći je saopštenje iz 2013. godine, koje je i dokazalo da je maternalna gojaznost povezana sa visokim vrednostima serumskih triglicerida, slabom vaskularnom funkcijom i povećanim rizikom za komplikacije u trudnoći (119). Kod žena sa normalnom TT, visoke vrednosti serumskih triglicerida povezane su sa niskim vrednostima LDL holesterola (119). Ova studija je pratila trudnice longitudinalno u 12. , 26. i 35. nedelji gestacije i 4 meseca postpartalno pa se može porediti sa našim istraživanjem koje je obuhvatilo trudnice u drugoj polovini trudnoće tj. nakon 24. nedelje gestacije.

Prema podacima SZO prevalencija gojaznosti u trudnoći se kreće od 1,8 do 25,3% (120). Indeks telesne mase (BMI) je važna komponentna MS a trudnice su specifična kategorija kod kojih se BMI može određivati samo na početku trudnoće jer tada daje realnu sliku o stanju uhranjenosti trudnice. BMI je klinička varijabla za procenu gojaznosti ali se u trudnoći ne koristi zbog specifičnih fizioloških promena vezanih za trudnoću kao i zbog povećane retencije tečnosti i ukupnog povećanja vode u organizmu, nastale najverovatnije kao posledice visokih koncentracija estrogena. Obim struka koji takođe predstavlja komponentu MS kod trudnica se ne može pratiti jer se on već u prvim nedeljama gestacije drastično uvećava. Zato je od izuzetnog značaja da prvi antenatalni pregled bude što ranije, odmah nakon izostanka menstruacije, kako bi se mogao odrediti BMI i eventualni rizici koje povišeni indeks nosi. Studija iz 2007. godine dokazala je da je kod gojaznih žena, povezanost između BMI i masti u telu

značajna, međutim korelacija je oslabljena kako je trudnoća napredovala (121).

Naše istraživanje je pokazalo statistički, visoko značajnu povezanost BMI sa prisustvom MS što su dokazale i druge svetske studije. Velika Katalanova studija iz 2010. godine dokazala je da je za gojazne žene sa subklinički smanjenom osetljivošću na insulin, trudnoća metabolički stres test za one poremećaje u trudnoći koje su preteče MS kasnije u životu (PIH, gestacioni dijabetes) (122). Kao posledica toga deca tih majki su pod povećanim rizikom od preveremenog rađanja i neonatalnog morbiditeta (123). Gojaznost u trudnoći dovodi do maternalnih i fetalnih komplikacija. Maternalne komplikacije su pobačaji, trombo - embolije, gestacioni dijabetes, PIH i MS, preveremeni porođaj, carski rez, i dugoročne komplikacije kao što su dijabetes melitus tip 2 i u narednih 10 godina. Fetalne komplikacije su fetalna smrt, kongenitalne malformacije, makrozomija i dugoročne komplikacije kao što su gojaznost u detinjstvu i KVB i MS u adultnom periodu. Gojaznost u detinjstvu i adolescenciji povećava morbiditet i mortalitet populacije (123). Razvojno programiranje MS kod majki sa neuravnoteženom ishranom: koliko je tačan dokaz na eksperimentima sisara?, naziv je studije koja je izvođena u Londonu, a koja je dokazala da se predispozicija za nastanak MS stiće veoma rano, neadekvatnom fetalnom ili neonatalnom ishranom (124).

Dakle, po svemu sudeći ishrana majke u trudnoći je od izuzetnog značaja za kasniji model ponašanja u ishrani novorođenčeta tj. potomstva. BMI na početku trudnoće je direktno proporcionalan velikom broju komplikacija ne samo tokom trudnoće i porođaja nego i velikom broju oboljenja koja nastaju kasnije u životu kako majke tako i ploda. Sama gojaznost je metabolička bolest koja sa sobom nosi rizike od KVB, dijabetesa i drugih metaboličkih disbalansa, što na globalnom nivou, drastično povećava smrtnost u svetu.

V. 5. Prognošički značaj MS u proceni toka trudnoće

Studija iz 2006. godine ispitivala je prediktivnu vrednost MS u trudnoći u proceni nastanka dijabetes melitusa tipa 2 i rizika za KVS bolesti kod majki i dece kasnije u životu i dala doprinos u smislu prepoznavanja trenutka kada započinje rizik za dijabetes i kardiovaskularni rizik te pronalaženje optimalnog trenutka za započinjanje prevencije (125).

Svakako, kod pacijentkinja opterećenih porodičnom anamnezom, trudnoća bi mogla da bude okidač za započinjanje bolesti dijabetesa i KVS bolesti i već tada treba započeti intenzivan nadzor i prevenciju. Saopštenje iz 2005. godine koje je obuhvatalo 262 pacijentkinje sa gestacionim dijabetesom i kontrolnu grupu od 66 žena, pokazalo je rezultate slične našima. Multivarijantno predviđanje MS i njegovih komponenti je bilo povezano sa godinama starosti, gojaznošću i gestacionim dijabetesom (126). Ova studija pokazala je da žene sa predhodnim gestacionim dijabetesom iako imaju smanjeno lučenje insulina i povećanu prevalenciju hiperglikemije ne pokazuju pravu kliničku sliku MS. Gojaznost i surogat indeks insulinske rezistencije predstavljaju najbolji prediktore MS kod praćenja u okviru ove populacije (126). Saopštenje iz 2010. godine pokazalo je univarijantnom analizom da su pregestaciona gojaznost, porast TT tokom trudnoće i nivo glukoze tokom OGTT prediktori za nastanak MS (127).

Odavno je poznato da su pacijentkinje sa PIH - om ili gestacionom hipertenzijom pod povećanim rizikom za nastanak KVB kasnije u životu. Međutim, nije poznato da li se povećani rizik pripisuje faktorima koji potiču od trudnoće ili faktorima rizika koji potiču pre trudnoće (128). Etiologija PIH - a i gestacione hipertenzije je i dalje neispitana. Teorija koja je do sada najprihvaćenija je imunološka teorija. Ispitivanjem

činilaca koji su najviše doprineli razvoju ovakve patologije u trudnoći došlo se do zaključka da veliku ulogu ima gojaznost i maternalna konstitucija. Zato bi gojaznost i prekomereno povećanje TT u trudnoći, moglo da se uzme u razmatranje kao prediktor za nastanak MS u trudnoći.

Međutim, nije svako prekomereno povećanje TT u trudnoći posledica gojaznosti i to je ono što je navažnije što treba uočiti, kako bi se na vreme sanirale eventualne posledice akutnih bolesti u trudnoći a koje ugrožavaju i majku i plod. Klinička slika PIH - a podrazumeva trijas simptoma: edeme, proteinuriju i hipertenziju. U normalnoj, fiziološkoj trudnoći dolazi do povećanja ekstracelularne tečnosti i retencije natrijuma. U intersticijumu se zadržava do 3L tečnosti a još toliko se povećava volumen krvi majke. Ako dođe do naglog povećanja tečnosti u organizmu trudnice, to se odmah odražava na porast TT koji se kreće od oko 0,5 - 1kg nedeljno. Ovo je prvi simptom PIH - a koga treba uočiti a ne mešati sa pukim, povećanim unosom hrane. Edemi se prvo javljaju na donjim ekstremitetima, oko članaka. Mogu biti ortostatskog porekla ali se u tom slučaju gube pri ležanju na boku zbog prelaska tečnosti u opštu cirkulaciju. Kod PIH - a, edemi perzistiraju čak i posle porođaja. Arterijski pritisak od 180/120 mmHg je granični za eklamptični napad tj. to je granica autonomne regulacije mozga. Inače PIH pokazuje bimodalnu frekvencu javljanja: javlja se kod mladih prvotki i starih višerotki a rekurentnost je u 50%. U terapiji pored antihipertenziva savetuje se nedosoljena ishrana sa 2g NaCl dnevno jer je potpuna redukcija soli štetna obzirom da dovodi do povećane sinteze renina. Hiperproteinska ishrana takođe se najčešće savetuje uz nedosoljenu ishranu kod pacijentkinja obolelih od PIH-a, obzirom da se u normalnoj, fiziološkoj trudnoći ne izlučuju proteini. Proteini preko 0,5g/L u urinu su patološka pojava i ako se dugo održava dolazi do hipoproteinemije što vodi do smanjenja

onkotskog pritiska i pojačanog stvaranja otoka što opet posledično ima povećavanje TT ali ne nutritivnog porekla.

Pojava komponenti MS u trudnoći, pojedinačno ili udruženo, svakako utiču na tok trudnoće. Takve trudnoće odstupaju od fizioloških, zahtevaju intenzivan nadzor kako majke tako i ploda, a ishod im je uvek neizvestan. Praćenjem tih pacijentkinja posle porođaja, kao i njihove dece, posebno u velikim, svetskim studijama, dokazana je povećana učestalost svih pojedinačnih komponenti MS kasnije u životu kao i povećana učestalost gojaznosti, KVB i dijabetesa, više u odnosu na grupu pacijentkinja i njihove dece sa fiziološkim trudnoćama, što je i očekivano. Sa druge strane, ove pacijentkinje su pod povišenim rizikom od spontanih pobačaja, mrtvorodensti i prevremenih porođaja sa svim komplikacijama koji on sa sobom nosi. Zato je prevencija od ključnog značaja kako bi nivo perinatalne zaštite bio visok, a što se i očekuje u 21. veku.

V. 6. Prognostički značaj MS u proceni ishoda trudnoće i stanja novorođenčadi na rođenju

Danas se zna da gojaznost i MS, značajno povećavaju perinatalni morbiditet i mortalitet. U našem istraživanju, dokazali smo da je u grupi pacijentkinja sa MS postojala statistički značajna razlika kada je u pitanju stanje novorođenčadi na rođenju tj. da je MS značajno povezan sa stanjem novorođenčadi na rođenju tj. Apgar scor-om. Deca majki sa MS imala su značajno niži Apgar scor ili ocenu u prvih 10 minuta života, u poređenju sa decom majki bez MS. Takođe, istraživanje je pokazalo i značajnu

povezanost MS sa abdominalnim putem završavanja porođaja - carskim rezom. Opšte prihvaćeno je da je maternalna gojaznost povezana sa povišenim rizikom od antenatalnih, intrapartalnih, neonatalnih i puerperalnih komplikacija, uključujući hipertenziju, preeklampsiju, gestacioni dijabetes, tromboflebitis, abnormalni porođaj (produženo II porođajno doba i „*shoulder*“ distociju), fetalni distres, aspiraciju mekonijuma, porođaj posle 42. nedelje gestacije i carski rez (20). Kod ove grupe žena, naročito je čest hitan carski rez sa visokom stopom postoperativnih komplikacija: povećani gubitak krvi, prolongirano vreme trajanja operacije kao i povišena stopa postoperativnih infekcija, koje se znatno ređe javljaju kao komplikacije planiranih carskih rezova (20, 129). Stopa carskih rezova opada linearno sa vrednostima BMI i iznosi 53,2 % u okviru grupe gojaznih; 43,2 % u umereno gojaznih; 35,1 % u normalno uhranjenih i 24,5 % u grupi pothranjenih žena (20, 130). Kako je gojaznost jedna od komponenti MS, naši rezultati su očekivani i slažu se sa većinom, drugih saopštenja.

Povezanost MS sa većom učestalošću komplikacija tokom trudnoće, komplikacijama tokom porođaja, načinom završavanja porođaja, stanjem novorođenčadi na rođenju i starošću majke podržava osnovnu hipotezu ovog istraživanja o uticaju MS na tok i ishod trudnoće.

Obzirom da MS i dalje nije zvanična dijagnoza definisana u međunarodnoj klasifikaciji bolesti, većina pacijentkinja tretirana je prema pojedinačnim komponentama MS koje je posedovala. Iako u grupi pacijentkinja sa MS nije bilo mrtvorodenosti, uočena je veća stopa komplikacija i od strane majke i od strane plodova, što značajno povećava perinatalni morbiditet. Stoga je od izuzetnog značaja, blagovremeno otkrivanje i dijagnostifikovanje eventualne, rizične grupe pacijentkinja kod kojih bi mogao da se

predvidi MS i shodno tome, prevenira. Same komponente MS - hipertenzija, gestacioni dijabetes, gojaznost i hiperlipidemija su okidač za nastanak MS te na pacijentkinje sa ovakvom patologijom treba posebno obratiti pažnju i dodatno ih ispitati. Merenje TT i arterijskog krvnog pritiska, kao i „proširena“ biohemija sa enzimima jetre i lipidnim statusom (holesterol, HDL, LDL i trigliceridi), trebalo bi da bude sastavni deo kontrole trudnica uz rutinski ginekološki i ultrazvučni pregled.

Iako nema zvaničnih saopštenja koja su ispitivala povezanost MS i carskih rezova, očekivano je da je u grupi pacijentkinja sa MS, porođaj abdominalnim putem bio značajno učestaliji u odnosu na vaginalni put. Novije studije ukazuju na rapidni porast učestalosti abdominalnog završavanja porođaja, te iako se udeo hitnih i elektivnih carskih rezova ne menja značajno, indikacije za završavanje porođaja operativnim putem se u 21. veku značajno proširuju obzirom na to da savremeni pristup perinatalnoj medicini a u okviru reproduktivne medicine, sve slabije toleriše kako maternalni tako i perinatalni morbiditet i mortalitet (20, 67).

Incidenca i indikacije za carski rez u univerzitetskoj ginekološkoj klinici “Maichin Dom” u Sofiji (Bugarska) analizirane su u periodu 2003. do 2004. godine i poređene sa studijom od pre dvadeset godina. U pomenutom periodu incidenca je iznosila 20,7 % dok je u 1985. godini iznosila 6,67 % , a u 1986. godini 7,63 % (20, 131).

Velika, naučna studija sprovedena na Bliskom Istoku u Libanu (Bejrut), kojom je obuhvaćeno devet bolnica i 18.837 novorođenčadi, pod kontrolom National Collaborative Neonatal Perinatal Network (NCNPN), prikazala je incidencu carskih rezova od 26,4 % u korelaciji sa socio - demografskim i akušerskim varijablama. Regresionom analizom utvrđena je statistički značajna povezanost učestalosti carskih rezova i BMI na početku trudnoće, starosti majke, pariteta, telesne težine dece na

rođenju, nedelja gestacije, blizanačkih trudnoća kao i komplikacija u toku trudnoće (20, 132).

Glistrap, Haut i Tiso su još davne 1984. godine zapazili porast incidence carskih rezova u toku osamdesetih godina, kada je iznosila 12,8 % u poređenju sa sedamdesetim godinama dvadesetog veka, kada se incidenca abdominalno završenih porođaja kretala oko 5,6 % (20, 133).

Iako u našoj studiji nije nađena statistički značajna razlika kada je u pitanju TT i telesna dužina novorođenčadi kod majki sa ili bez MS, velika, kineska studija iz 2007. godine je upoređivala prevalencu MS u gojazne dece rođene sa velikom TT u odnosu na decu rođenu sa normalnom telesnom težinom. Prevalenca MS bila je posebno visoka među gojaznom decom rođenom sa velikom telesnom težinom (134). Takođe, hipertenzija i hipertrigliceridemija su bile najučestalije komponente MS kod ove dece (134).

Od izuzetnog naučnog značaja je saopštenje iz 2005. godine, koje je istraživalo MS u detinjstvu i povezanost sa telesnom težinom na rođenju, maternalnom gojaznošću i gestacionim dijabetesom. U okviru longitudinalne, kohortne studije koja je obuhvatala decu od 6, 7, 9 i 11 godina koja su na rođenju imala prekomerenu TT ili normalnu TT a čije su majke imale gestacioni dijabetes, evaluirane su osnovne komponente MS (gojaznost, hipertenzija, dislipidemija i intolerancija glukoze) (135). Rezultati ove studije bili su fascinantni. Deca majki sa gestacionim dijabetesom, iako sa normalnom TT na rođenju, imaju povišeni rizik za nastanak MS u detinjstvu (135). Takođe je utvrđeno da deca majki koja su bila izložena značajnoj gojaznosti tokom trudnoće imaju veći rizik za nastanak MS u detinjstvu, što sugeriše da gojazne majke koje ne ispunjavaju kliničke kriterijume za gestacioni dijabetes ipak imaju metaboličke faktore

koji utiču na rast fetusa i perinatalni ishod.

Deca koja su na rođenju imala normalnu TT ali su bila tokom trudnoće izoženjena maternalnoj gojaznosti ili gestacionom dijabetesu majke imaju povećan rizik za nastanak MS (135).

Zaključak ostaje da obzirom na povećanu prevalenciju gojaznosti, ovi rezultati impliciraju na produžen ciklus gojaznosti, insulinske rezistencije i njihove posledice u narednim generacijama (135).

Studija saopštena 2003. godine ispitala je povezanost velike TT novorođenčadi na rođenju i pojave MS kod majki i očeva, 8 godina nakon porođaja. Studija je obuhvatala roditelje 477 novorođenih beba u Indiji (136). Mala TT na rođenju nije govorila u prilog insulinske rezistencije ali je velika TT na rođenju govorila u prilog ne samo insulinske rezistencije nego i razvoja MS kod oba roditelja (136). I ova studija saopštila je izuzetan značaj fetalne težine i TT novorođenčeta, a u smislu razvoja metaboličkih bolesti kasnije u životu, ne samo novorođenčadi nego i njihovih roditelja.

Istraživanje iz 2012. godine ispitalo je gestacioni dijabetes, gojaznost i MS tokom trudnoće (137). Retrospektivna istraživanje obuhvatalo je 233 gojazne trudnice sa gestacionim dijabetesom koje su poređene sa kontrolnom grupom od 96 trudnica sa gestacionim dijabetesom ali ne i gojaznih (137). Istraživanje je pokazalo značajan uticaj gojaznosti i gestacionog dijabetesa ne samo na maternalne nego i na fetalne komplikacije i dokazalo ono što je i naše istraživanje pokazalo, a to je da se MS može dijagnostifikovati i tokom trudnoće a ne samo posle, što je od izuzetnog značaja za dalji tok i ishod kako trudnoće, tako i prognoze nakon trudnoće.

Saopštenje objavljeno 2004. godine koje je ispitalo blagu, gestacionu hiperglikemiju, MS i neželjeni, neonatalni ishod pokazalo je da je MS od sredine

trudnoće bio nezavistan prediktor za fetalnu makrozomiju, kod trudnica sa bilo kojim stepenom hiperglikemije (138). OGTT podrazumeva najvažniji identifikator trudnoće sa poremećajem kao i eventualnog neželjenog neonatalnog ishoda (138).

Danas su rađeni eksperimenti na modelu pacova, koji su pokazali da metformin (glukofage), oralni antidiijebetik koji se ordinira u prvoj liniji odbrane kod dijabetes melitusa tipa 2, gojaznih ljudi sa očuvanom funkcijom jetre, kod PCOSy i gestacionog dijabetesa, značajno smanjuje fetalnu inflamaciju (139). Gojaznost i MS značajno povećavaju proizvodnju citokina, kako u fetusu tako i u placenti dok metformin smanjuje nivoe citokina ploda. Takođe, metformin značajno smanjuje TNF - α i IL - 6, povećavajući nivoe NVfKB inhibitora u posteljici (139).

Ishrana majke tokom trudnoće je ključni činilac za pravilan razvoj fetalnog pankreasa, a shodno tome i pravilan hormonski status te nastanak eventualnih biomarkera dijabetes melitusa i MS na rođenju (140). Smatra se da se navike u ishrani trebaju menjati pre trudnoće kako bi se fetusu omogućila optimalna ishrana od prvog dana začeca. Takva ishrana će podržati adekvatan rast i razvoj i fetusa i fetalnog pankreasa, a za uzvrat adekvatnu homeostazu glukoze tokom trudnoće i kasnije u životu, usporavanje ili sprečavanje degenerativnih bolesti koje su povezane sa MS i dijabetes melitusom tip 2 (140).

TT i visina majke kao i telesna kompozicija govore u prilog metaboličkih kapaciteta i sposobnosti žene da fetusu obezbedi okruženje u kome postoji optimalna isporuka hranjivih materija (141). Trenutni dokazi ukazuju da TT majke određuje njenu sposobnost da podrži sintezu proteina i da je maternalna sinteza proteina, posebno visceralna sinteza proteina, veoma značajno povezana sa fetalnim rastom i razvojem (141).

MS je rastući problem globalno a rizici od razvoja pojedinih komponenti MS kao što su gojaznost, hipertenzija, hiperlipidemija i povišeni šećer u krvi našte se u velikoj meri pripisuju stresorima životne sredine uključujući loše navike u ishrani, pušenje i nedovoljnu fizičku aktivnost (142). Međutim, velike epidemiološke kohorte i eksperimenti na životinjama podržavaju hipotezu „razvojno poreklo adultnih bolesti“, koja tvrdi da je značajan deo metaboličkih rizika utvrđen izloženosti u perinatalnom periodu (142). Maternalna gojaznost i stopa komplikacija tokom trudnoće je u stalnom porastu uprkos svim merama prevencije i novim dostignućima perinatologije. Upravo zbog toga su neophodna dalja istraživanja MS u ovoj oblasti jer je smanjenje perinatalnog morbiditeta i mortaliteta osnova i ogledalo dobre, perinatalne zaštite jedne zemlje.

Diskusiju svakako zaključujemo i sa jednim od poslednjih saopštenja tokom 2014. godine a koja je izvedena u Velikoj Britaniji. Cilj ove studije bio je ispitivanje hipoteze da je način porođaja povezan sa MS u kasnijim godinama života (143). U studiji su bile uključene individue rođene tokom jedne nedelje 1958. godine i njihov metabolički status sa 45 godina. Dijagnoza MS je postavljana prema kriterijumima Nacionalnom programu za edukaciju o holesterolu Američkog udruženja kardiologa (engl. *National Cholesterol Education Program*) koje smo i mi koristili u ovom istraživanju. Rezultati su pokazali više nego zanimljivu činjenicu da su hitni carski rezovi bili visoko, statistički povezani sa nastankom MS u kasnijem životu i da je hitan carski rez bio fetalni stres tj. okidač za nastanak drugih metaboličkih bolesti u adultnom periodu (143).

Rezultati našeg istraživanja se uglavnom slažu sa rezultatima već postojećih studija koje su ispitivale MS tokom i nakon trudnoće. Nažalost, ove studije nisu brojne ni u

svetu, a ispitivanje MS u trudnoći je prvo istraživanje na ovu temu u našoj zemlji. Mogućnost diskrepance u rezultatima može biti posledica korišćenja različitih kriterijuma MS u različitim istraživanjima, delom i subjektivna odluka akušera o proceni završavanja trudnoće vaginalnim ili abdominalnim putem kao i zadržka iskrenih odgovora u upitniku za trudnice kada je u pitanju broj kilograma za koliko su se ugojile tokom trudnoće, koliko su kilograma imale na početku trudnoće i da li su ikada ranije u životu bile gojazne.

Takođe, danas gojaznost, unutar dečje populacije, poprima značajno mesto u savremenoj pedijatriji jer doseže epidemijske razmere, ne samo u visokorazvijenim zemljama nego i kod nas. Istraživanje koje je izvedeno u Makedoniji, u univerzitetskoj pedijatrijskoj klinici i institutu za medicinsku i eksperimentalnu biohemiju, tokom 2015. godine pokazalo je da epidemija gojaznosti kod dece svih uzrasta u toku poslednjih decenija plodno polje za istraživanje uzroka i posledica gojaznosti sa glavnim fokusom na uticaj insulinemije i adipocitokina (144). Metabolička obrada se preporučuje čak i u najmlađoj grupi uzrasta 2 - 6 godina jer postoje podaci da TT na rođenju može biti faktor pojave i komplikacija gojaznosti kasnije u životu (144). Ovo istraživanje pratilo je vrednosti insulina kod gojazne dece i novorođenčadi visoke TT te je dokazalo da su te vrednosti više u odnosu na normalno uhranjenu decu a da najvišu vrednost dostižu u pubertetu.

Vrednosti leptina i adiponektina mogu se tretirati kao indikatori MS. Nalazi u ovom istraživanju kod novorođenčadi mogli bi uticati na nutritivni pristup ovoj grupi u budućnosti sa ciljem prevencije komplikacija gojaznosti (144).

Kriterijumi za dijagnozu MS kod dece i adolescenata su očekivano drugačiji obzirom na postojeće razlike u uzrastu i polu. Kod dece i adolescenata kriterijume za dijagnozu MS

postavila je Internacionalna federacija za dijabetes, pri čemu su kriterijumi postavljeni prema različitim uzrastnim grupama (145). Dijagnoza MS zahteva postojanje abdominalne gojaznosti i dve ili više drugih komponenti sindroma koje obuhvataju visok nivo triglicerida, nizak nivo HDL - holesterola, visok krvni pritisak i povećane koncentracije glukoze u plazmi. Modifikovani kriterijumi se koriste kod dece i mladih uzrasta 10 – 16 godina, dok se adultni kriterijumi mogu primeniti kod adolescenata starijih od 16 godina (145). Sam podatak da je MS identifikovan kod dece sugeriše da razvoj KVB počinje u znatno ranijem uzrastu nego što se ranije mislilo (145). Osobe koje imaju komponente MS u mladosti nose ih u odraslo doba (145). Skorašnje studije sugerišu da MS može da vodi poreklo još iz intrauterusnog perioda (145, 146, 147) što nas ponovo vraća na početak ove teze i izloženost fetusa gojaznoj majci sa već započetim metaboličkim poremećajem. David Bejker je jedan od protagonista hipoteze da spoljašnji faktori a naročito ishrana u najranijem periodu života, predstavlja programirani rizik za ozbiljne zdravstvene konsekvence u kasnijim fazama života. Svakako je za očekivati da će fetus izložen metaboličkim disbalansom majke i sam biti manje otporan i imati rizik za metaboličke bolesti kasnije u životu. Simondsova studija iz 2009. godine pokazala je da redukovana fetu - maternalna ishrana tokom rane gestacije utiče na masno tkivo i gojaznost fetusa, proizvodnjom povećanog broja adipocitnih, prekursorskih ćelija ploda (148). Klinički, relevantne adaptacije nutritivnim promenama in utero mogu se manifestovati kao primarne komponente MS naročito ako sleduje period ubrzanog rasta u postnatalnom životu i/ili ako potomci postanu gojazni (148).

Stanje majke tokom trudnoće i fetalno okruženje direktno su povezani sa izmenjenim metaboličkim, imunološkim i vaskularnim, hemodinamskim funkcijama novorođenčeta

te kasnije deteta odnosno čoveka (149). Suboptimalno okruženje fetusa zbog loše ili neadekvatne ishrane majke, infekcije, anemije, hipertenzije, gestacionog dijabetesa i hipoksije majke ima najčešće posledice u kasnijim fazama života, kada su ovi ljudi skloni nastanku dijabetesa tipa 2, KVB, gojaznosti i MS (149).

I na kraju ali i ne manje važno, dokazano je, da kod trudnica sa MS postoji povišeni rizik za placentalnu disfunkciju, insuficijenciju placente i fetalnu smrt (150). Poznato je da placentalna disfunkcija može da bude uzrok različitih bolesti kasnije u životu. Ovi plodovi izloženi su nutritivnoj i hipoksičkoj insuficijenciji tokom intrauterinog života a koja kasnije može da se odrazi na razvoj centralnog nervnog sistema, pojavu intrauterinog zastoja u rastu, novorođenčad male porođajne težine i svakako manje kvalitetno potomstvo. Zato je od neprocenjivog značaja, blagovremeno otkrivanje rizične grupe trudnica sa MS, kontinuirano praćenje toka takvih trudnoća, smanjenje izloženosti rizičnim faktorima i pravovremenom terapijom - značajno poboljšanje kako toka tako i ishoda trudnoća sa MS.

VI ZAKLJUČAK

Na osnovu prospektivne, kohortne studije prediktivne vrednosti metaboličkog sindroma u proceni toka i ishoda trudnoće, sprovedene u periodu od 1. 2. 2013. godine do 31. 10. 2014. godine mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. U posmatranom vremenskom periodu 135 trudnica, hospitalizovanih na odeljenju patologije trudnoće KGA KCS u Beogradu, ispunilo je sve kriterijume za učešće u ovom istraživanju.
2. Uzrast trudnica u proseku je iznosio 32 godine.
3. Ukupno 85,2% bilo je udatih ispitanica, a 14,8% neudatih.
4. Najveći broj ispitanica (41,5%) imao je završenu četvorogodišnju, srednju školu.
5. Učestalost MS u populaciji trudnica prema kriterijumima NCEP - a iznosila je 31,1%.
6. Najveći broj ispitanica (54,8%) imao je normalnu TT na početku trudnoće, pri čemu je u grupi trudnica sa MS čak 47,6% trudnica imalo normalnu TT na početku trudnoće.
7. Prosečna vrednost BMI na početku trudnoće u ispitivanom uzorku bila je $25,36 \pm 6,00$ kg/m².
8. Prosečan uzrast trudnica u grupi trudnica sa MS bio je $34,98 \pm 4,65$ a MS je bio najzastupljeniji u uzrasnoj grupi od 36 - 40 godina.
9. U grupi sa MS 2,3% je bila prvorođena, 47,6% je bilo drugorođena, a njih 50,1% višerođena. Veći broj predhodnih porođaja je bio povezan sa nastankom MS, ali ova korelacija nije bila statistički značajna.

10. Ukupno 23,7% ispitanica je pušilo u trudnoći, pri čemu je u grupi sa MS pušilo čak 35,7% što je pokazalo statistički visoko značajnu razliku.
11. Korelaciona analiza je pokazala da je prisustvo MS je bilo statistički značajno povezano sa višim nivoom glikemije, triglicerida, i BMI a nižim nivoom HDL ponaosob.
12. Prediktor MS u proceni toka i ishoda trudnoće bio je faktor uzrast.
13. Gestacioni dijabetes je imalo 13,3% trudnica. Nakon kontrole na poznati konfaunding faktor uzrast registrovano je da su trudnice sa MS imale 8,126 puta veću šansu za gestacioni dijabetesu odnosu na trudnice bez prisustva MS.
14. PIH je imalo 47,4% trudnica. Nakon kontrole na poznati faktor uzrast registrovano je da su trudnice sa MS imale 12 puta veću šansu za preeklampsiju u odnosu na trudnice bez prisustva MS.
15. U ukupnom uzorku od 135 ispitanica nije bilo urinarnih infekcija.
16. U ukupnom uzorku 50,4% ispitanica se porodilo vaginalno, a 49,6% carskim rezom. MS je statistički značajno korelirao sa carskim rezom. Nakon kontrole na poznati konfaunding faktor uzrast registrovano je da su trudnice sa MS imale 1,685 puta veću šansu za da im se porođaj završi carskim rezom odnosu na trudnice bez prisustva MS.
17. U grupi bez MS bilo je 5,4% nedonesene dece a u grupi sa MS bilo je 23,8% nedonesene dece. Nakon kontrole na poznati konfaunding faktor uzrast registrovano je da je MS bio statistički značajan prognostički faktor ranijih nedelja gestacije na porođaju.
18. Nakon kontrole na poznati konfaunding faktor uzrast registrovano je da MS nije bio statistički značajan prognostički faktor telesne težine novorođenčadi.

19. Nakon kontrole na poznati konfaunding faktor uzrast registrovano je da je MS nije bio statistički značajan prognostički faktor telesne dužine novorođenčadi.
20. Prisustvo MS je statistički značajno koreliralo sa nižim vrednostima Apgar skora. Nakon kontrole na poznati konfaunding faktor uzrast registrovano je da je MS bio statistički značajan prognostički faktor niže vrednosti Apgar skora.
21. U kohorti koja je praćena tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće do porođaja, a koja je bila izložena MS uočeno je značajno više komplikacija tokom trudnoće, značajno češće završavanje porođaja carskim rezom, značajno češće završavanje trudnoće pre termina porođaja i svakako značajno niži Apgar skorovi novorođenčeta.
22. Rana detekcija MS tokom trudnoće smanjuje perinatalni mortalitet i značajan je činilac kako toka tako i ishoda trudnoće.
23. Klinički značaj prepoznavanja trudnica sa MS je višestruk obzirom da se blagovremenim aktivnostima (higijensko - dijetetski režim, zdravstvena edukacija, terapija - najčešće antihipertenzivna i antidijabetična) može značajno uticati na smanjenje učestalosti nepovoljnih ishoda trudnoća i porođaja.
24. Dalja istraživanja predlažu se u smislu praćenja pacijentkinja sa MS nakon trudnoće i porođaja, kao i praćenje novorođenčadi majki sa MS u cilju sprovođenja selektivnog skrininga u ranom školskom dobu.

VII LITERATURA

1. Gale AE. CFS Associated With Insulin Resistance. Chronic Fatigue Syndrome Conference in Sydney, Australia, February, 1998.
2. Davidović D. Procena načina ishrane i stanja uhranjenosti kod bolesti bilijarnog trakta i pankreasa. Medicinski fakultet, Beograd, magistarska teza, 2008.
3. Nikolić A, Nikolić D, Stanimirović V. Metabolički sindrom X ili sindrom insulinske rezistencije. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64: 445- 51.
4. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classifications of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance; 1999.
5. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16: 442– 3.
6. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome- a new world- wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469- 80.
7. American College of Endocrinology. Insulin resistance syndrome (Position Statement). *Endocr Pract* 2003; 9: 9– 21.
8. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001; 285: 2486- 97.
9. Mladenović M. Pregled istraživanja o relacijama fizičke aktivnosti i metaboličkog sindroma. Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja, Beograd, diplomski rad, 2005.

10. Vague J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med* 1947; 30: 339- 40.
11. Camus JP. Gout, diabetes, hyperlipemia: a metabolic trisindrome. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1966; 33: 10– 14 (French).
12. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595– 607.
13. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 351–75.
14. Ford ES. Prevalence of the Metabolic Syndrome Defined by the International Diabetes Federation Among Adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005; 28: 2745- 49.
15. Scott MG. Metabolic Syndrome Pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 629- 36.
16. Negrato CA, Jovanovic L, Rafacho A, Tombuscia MA, Geloneze B, Dias A, Rudge MV. Association between different levels of dysglycemia and metabolic syndrome in pregnancy. *Diabetol Metab Syndr* 2009; 1: 3.
17. Bartha IL, Gonzales- Bugatto F, Fernandez- Macias R, Gonzales- Gonzales NL, Comino- Delgado R, Hervias- Vivancos B. Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 137: 178- 84.
18. Jovanović N. Polimorfizmi gena lipidnog metabolizma kod pacijenata sa metaboličim sindromom. Medicinski fakultet, Novi Sad, doktorska disertacija, 2014.
19. Jorga J. Gojaznost. U *Higijena, Udžbenik*, Kocijančić R, i sar. Beograd 2002; 437– 40.
20. Kontić M. Uticaj gojaznosti na završavanje porođaja abdominalnim putem- carskim rezom. Medicinski fakultet, Beograd, magistarska teza, 2009.

21. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1237- 47.
22. Grino M. Prenatal nutritional programming of central obesity and the Metabolic syndrome: role of adipose tissue glucocorticoid metabolism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289: R1233- 5.
23. Insulinska rezistencija. *PharmaMedica* 2011; 17.
24. Smirčić- Duvnjak L. Patofiziologija metaboličkog sindroma. *Medicus* 2004; 13: 15- 25.
25. Reaven GM. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia, and coronary heart disease: syndrome X revisited. *Handbook of Physiology. The Endocrine Pancreas and Regulation of Metabolism*. New York, NY: Oxford University Press, 2001:1169- 97.
26. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care* June 2004; 27: 1487- 95.
27. Obesity, Preventing and Managing the Global Epidemic Report of WHO, Consultation on Obesity, Geneva, 1997; 9– 12.
28. Šimunić V & sar. *Ginekologija*. Naklada Ljevak, Zagreb 2001; 210– 12.
29. WHO: Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on the epidemiology of obesity. WHO, Regional office for Europe.
30. Tchernof A1, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013; 93: 359- 404.
31. Cvetković M, Ljubić A. Protokoli fetο- maternalne medicine. Institut za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije. *Medicina Moderna* 2002; 13- 17.

32. Ristic MS. Stefanovićev Udžbenik. Interna Medicina II. Beograd 1996; 1282- 1308.
33. Micić D. Gojaznost i tip 2 dijabetesa– anatomija opasne veze. U Gojaznost bolest koja se leči. Novi Sad 2004; 44- 54.
34. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Mitchell LA. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature 2001; 409: 307- 12.
35. Bila S. Posteljica (Placenta). U Obstetricija I, Dinulović D i sar. Beograd, 1996; 147– 63.
36. Hick P. Gestational Diabetes in Primary Care. MedGenMed 2000; 2.
37. Barbour LA, Mc Curdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular Mechanisms for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes. Diabet Care 2007; 30: 112- 19.
38. Al- Noami MC, Faris Shalayel MH. Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus: The Past, the Present and the Future, Gestational Diabetes, Prof. Miroslav Radenkovic (Ed.), ISBN: 978- 953- 307- 581-5 , InTech, Available from:
<http://www.intechopen.com/books/gestationaldiabetes/pathophysiology-of-gestational-diabetes-mellitus-the-past-the-present-and-the-future>.
39. Ben - Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes. Diabet Med 2004; 21:103- 13.
40. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. N Engl J Med 2005; 352: 2477- 86.
41. Blank A, Grave G, Metzger BE. Effects of gestational diabetes on perinatal morbidity reassessed: report of the International Workshop on Adverse Perinatal Outcomes of Gestational Diabetes Mellitus, December, 1992. Diabetes Care 1995; 18:

- 127- 9.
42. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. Arch Intern Med 1989; 149: 1514- 20.
43. Glycemic Index Defined. Glycemic Research Institute. Retrieved 2012-08-01.
44. Prašek M. Metabolički sindrom- osnovni principi lečenja. Medicus 2004; 13: 231- 38.
45. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. Am J Clin Nutr 1981; 34: 362- 6.
46. Glycemic Index. http://en.wikipedia.org/wiki/Glycemic_index.
47. Christiansen C, Thomsen C, Rasmussen O. Effect of alcohol on glucose, insulin, free fatty acid and triacylglycerol responses to a light meal in non-insulin dependent diabetic subjects. Br J Nutr 1994; 71: 449- 54.
48. Stokić E. Gojaznost je bolest koja se leči. Monografija, Novi Sad 2004.
49. Plećaš D. Ishrana u trudnoći i laktaciji. Unicef 2001.
50. Garrow JS, Webster J. Quetelets index (W/H^2) as a measure of fatness. Int J Obesity 1985; 9: 147- 53.
51. Must A, Spadano J, Coakley EH. The Disease Burden Associated with Overweight and Obesity. JAMA 1999; 282: 1523- 29.
52. Bravata DM, Sanders L, Huang J et al. Efficacy and safety of low-carbohydrate diets: a systematic review. JAMA 2003; 289: 1837- 50.
53. Plećaš D. Ekološki aspekti zdravlja trudnice. U Obstetricija I, Dinulović D i sar. Beograd 1996; 236- 63.
54. <http://zdravljein.com/2012/10/11/znacaj-fizicke-aktivnosti-za-zdravo-telo/>.

55. Pavlič- Renar I. Medikamentna terapija metaboličkog sindroma. *Medicus* 2004; 13: 103- 9.
56. Nikolić M. Metabolički sindrom i gojaznost: prevencija, dijagnostika i terapija. Medical Startup Cluster, Nis 2011.
http://www.medicstartup.co.rs/media/dokumenti/metabolicki_sindrom_i_gojaznost.pdf.
57. Kendereški A. Metabolički sindrom i gojaznost. *Medicinski glasnik*, Zlatibor 2012; 46:42.
58. http://www.domzdravljanis.co.rs/news.php?str_id=3240.
59. Baker H. The Role Of The Nutrition In Pregnancy. *J Am Col Nutr* 2002.
60. Pharma Swiss. Značaj nutricije u trudnoći i dojenju. Mamavit biokompleks. Sremska Mitrovica 2008.
61. Kramer MS. Maternal nutrition, pregnancy outcome and public health policy. *CMAJ* October 1998; 159: 6.
62. Stojić S. Intrauterina retardacija rasta (IUGR). *Ultrazvuk u ginekologiji, perinatalnoj i reproduktivnoj medicini*. Knjiga tekstova. Beograd 2004; 124.
63. Robinson HE, O'Connell CM, Joseph KS, McLeod NL. Maternal Outcomes in Pregnancies Complicated by Obesity. *Obs & Gyn* 2005; 106: 1357- 64.
64. Galtier F. Obesity and pregnancy: complications and cost. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1242S- 8S.
65. Castro LC, Avina RL. Maternal obesity and pregnancy outcomes. *Current Opinion in Obs& Gyn* 2002; 14: 601- 6.
66. Poobalan AS, Aucott LS, Gurung T, Smith WCS, Bhattacharia S. Obesity as an independent risk factor for elective and emergency caesarean delivery in nulliparous

women – systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Obes Rev* 2009; 10: 28- 31.

67. Trisovic M, Kontic O, Babovic I, Plecas D, Kistic Tepavcevic D. The influence of obesity on abdominal cesarean section delivery. *Clin Exp Obst. & Gyn.* - ISSN: 0390-6663. Revised manuscript accepted for publication February 17, 2014.

68. Okun N, Verma A, Mitchell BF. Relative importance of maternal constitutional factors and glucose intolerance of pregnancy in the development of newborn macrosomia. *J Matern Fetal Med* 1997; 6 : 285– 90.

69. Werler MM, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. *JAMA* 1996; 275: 1089- 92.

70. Novaković B, Miroslavljev M, Jevtić M. Higijena ishrane. Novi Sad 2002; 9.

71. Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart- disease and physical activity of work. *Lancet* 1953; 265: 1111- 20.

72. <http://www.trcanje.rs/zdravlje/aerobni-trening-i-aerobni-kapacitet/>.

73. Metelko Ž. Tijelesna aktivnost u prevenciji, liječenju i rehabilitaciji metaboličkog sindroma. *Arh Hig Rada Toksikol* 2012; 63: 23- 32.

74. Churilla JR, Zoerell RF Jr. Physical Activity: Physical Activity and the Metabolic Syndrome: A Review of the Evidence. *Am Jour of Lifestyle Medicine* 2008; 2: 118- 25.

75. Sang WO, Yeong SY, Eon SE, Woo KK, Cheolyoung P, Sangyeoup L, Eun-Kyeong J, Taiwoo Y. Association Between Cigarette smoking and Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2005; 8: 2064.

76. Cena H, Tesone A, Niniano R, Cerveri I, Roggi C, Turconi G. Prevalence rate of Metabolic Syndrome in a group of light and heavy smokers. *Diabetology & Metabolic*

Syndrome 2013; 5: 28.

77. Gronbaek M. The positive and negative health effects of alcohol- and the public health implications. *J Int Med* 2009; 265: 407- 20.

78. Baik I, Shin C. Prospective study of alcohol consumption and metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1455- 63.

79. Ramos RG, Olden K. The Prevalence of Metabolic Syndrome Among US Women of Childbearing Age. *Am J Public Health* 2008; 98: 1122– 27.

80. Horvath B, Bodecs T, Boncz I, Bodis J. Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies. *Metab Syndr Relat Disord* 2013;11: 185- 8.

81. Chatzi L, Plana E, Daraki V, Karakosta P, Alekakis D, Tsatsanis C, Kafatos A, Koutis A, Kogevinas M. Metabolic Syndrome in Early Pregnancy and Risk of Preterm Birth. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 829- 36.

82. Batsis JA, Nieto- Martinez RE, Lopez- Jimenez F. Metabolic Syndrome: From Global Epidemiology to Individualized Medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 5: 509-

24.

83. Obesity and pregnancy. Clinical Practice Guideline. Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Clinical Strategy and Programmes Directorate, Health Service Executive 2013.

http://www.rcpi.ie/content/docs/000001/648_5_media.pdf

84. Ferrara A. Increasing Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus. A public health perspective. *Diabetes Care* 2007; 30: S141- S146.

85. Carson MP, Gibson PS, Chih Cheng Peng T, Talavera F. Hypertension and Pregnancy.

<http://emedicine.medscape.com/article/261435-overview#aw2aab6c25>

86. Ordas AM, Rodriguez Gomez A, Heras Benito M, Fernandez- Reyes Luis MJ, Sanchez Hernandez R, Alvarez- Ude Cotera F. Gestational Hypertension: Risk Factors, Clinical And Laboratory Findings: PP.32.294. J Hypertens 2010; 28: pe538.
87. Qureshi IA, Xi XR, Limbu YR, Bin HY, Chen MI. Hyperlipidaemia during normal pregnancy, parturition and lactation. Ann Acad Med Singapore 1999; 28: 217-21.
88. http://www.drgourmet.com/pregnancy/cholesterol.shtml#U_elgvl_vqs
89. Galtier- Dereure F, Boegner C, Bringer J. Obesity and pregnancy: complications and cost. Am J Clin Nutr 2000; 71: 1242- 48.
90. Bhattacharya S, Campbell DM, Liston WA, Bhattacharya S. Effect of Body Mass Index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. BMC Public Health 2007; 7: 168.
91. Đokić B, Đonović N, Tadić B. Incidenca gojaznosti u trudnoći na teritoriji Kragujevca. Zdravstvena zaštita 2013; 42:10- 17.
92. Suvačarev S. Uticaj nepravilne ishrane u trudnoći na nastanak gojaznosti i pothranjenosti. Medicina danas 2004; 3- 4: 224- 29.
93. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The Metabolic Syndrome. Prevalence and Associated Risk Factor Findings in the US Population From the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Intern Med 2003; 163:427- 36.
94. Ervin RB. Prevalence of Metabolic Syndrome Among Adults 20 Years of Age and Over, by Sex, Age, Race and Ethnicity, and Body Mass Index: United States, 2003–2006. National health statistics reports;13. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics 2009.

95. Williams DJ. Physiology of healthy pregnancy. In: Warrell DA, Cox TM, Firth JD, editors. Oxford Textbook of Medicine. 4th ed. Oxford: Oxford University Press 2003; pp. 383– 85.
96. Jolly M, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Hum Reprod* 2000; 15: 2433- 37.
97. Lampinen R, Vehviläinen- Julkunen K, Kankkunen P. A review of pregnancy in women over 35 years of age. *Open Nurs J* 2009; 6:33- 8.
98. Bianco A, Stone J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz G, Berkowitz RL. Pregnancy Outcome at Age 40 and Older. *OBGNAS* 1996; 87:6.
99. Spellacy WN, Stephen J, Winegar A. Pregnancy After 40 Years of Age. *OBGNAS* 1986; 68: 4.
100. Lidfeldt J, Nyberg P, Nerbrand C, Samsioe G, Scherstén B, Agardh CD. Socio-demographic and psychosocial factors are associated with features of the metabolic syndrome. The Women's Health in the Lund Area (WHILA) study. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5: 106- 12.
101. Sy RG, Llanes EJ, Reganit PF, Castillo- Carandang N, Punzalan FE, Sison OT, Khaing NE, Poulton R, Woodward M, Tai ES. Socio- demographic factors and the prevalenc of metabolic syndrome among Filipinos from the LIFECARE cohort. *J Atheroscler Thromb* 2014; 21 Suppl 1: S9- 17.
102. Kan S, Jjanmin L, Guang N. Active Smoking and Risk of Metabolic Syndrome: A Meta- Analysis of Prospective Studies. *PLoS ONE* 2012; 7: e47791.
103. Nuananong S, Glenn K, John S. Maternal Smoking During Pregnancy and Metabolic Syndrome in Their Children. *J Nurse Pract* 2013; 9: 695- 705.

104. Marbury MC, Linn S, Monson R, Schoenbaum S, Stubblefield PG, Ryan KJ. The association of alcohol consumption with outcome of pregnancy. *Am J Public Health* 1983; 73: 1165- 68.
105. Alkerwi A, Boutsen M, Vaillant M, Barre J, Lair ML, Albert A, Guillaume M, Dramaix M. Alcohol consumption and the prevalence of metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studie. *Atherosclerosis* 2009; 204: 624- 35.
106. Baik I, Shin C. Prospective study of alcohol consumption and metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1455- 63.
107. Lakka TA, Laaksonen DE. Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab.*2007; 32: 76- 88.
108. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, Schmidt L, Damm P. Overweight and the Metabolic Syndrome in Adult Offspring of Women with Diet- Treated Gestational Diabetes Mellitus or Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 7
109. Rkhzay- Jaf J, O'Dowd J F, Stocker CJ, Maternal Obesity and the Fetal Origins of the Metabolic Syndrome. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2012; 6: 487- 95.
110. Noussitou P, Monbaron D, Vial Y, Gaillard RC, Ruiz J. Gestational diabetes mellitus and the risk of metabolic syndrome: a population- based study in Lausanne, Switzerland. *Diabetes&Metabolism* 2005; 31: 361- 69.
111. Albareda M, Caballero A, Badell G, Rodríguez- Espinosa J, Ordóñez- Llanos J, de Leiva A, Corcoy R. Metabolic syndrome at follow- up in women with and without gestational diabetes mellitus in index pregnancy. *Metabolism* 2005; 54: 1115- 21.
112. Turpin CA, Ahenkorah L, Owiredu WKBA, Laing EF, Amidu N. The prevalence of the Metabolic Syndrome Among Ghanaian Pregnancy- induced hypertensive

- Patients using the World health organization and the national cholesterol Education Program III Criteria. *J Med Sci* 2008; 8: 443- 51.
113. Forest JC, Girouard JL, Masse J, Moutquin JM, Kharfi A, Ness RB, Roberts JM, Gigue`re Y. Early Occurrence of Metabolic Syndrome After Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1373– 80.
114. Dane B, Dane C, Kiray M, Koldas M, Cetin A. A new metabolic scoring system for analyzing the risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 921- 24.
115. Chatzi L, Plana E, Daraki V, Karakosta P, Alekakis D, Tsatsanis C, Kafatos A, Koutis A, Kogevinas M. Metabolic Syndrome in Early Pregnancy and Risk of Preterm Birth. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 829- 836.
116. Holvoet P, Duk- Hee L, Steffers M, Gross M, Jacobs DR. Association Between Circulating Oxidized Low- Density Lipoprotein and Incidence of the Metabolic Syndrome. *JAMA* 2008; 299: 2287-93.
117. Ghio A, Bertolotto A, Resi V, Volpe L, Di Cianni G. Triglyceride metabolism in pregnancy. *Adv Clin Chem* 2011; 55:133- 53.
118. Darmady J, Postle A. Lipid metabolism in pregnancy. *BJOG* 1982; 89: 211- 15.
119. Meyer BJ, Stewart FM, Brown EA, Cooney J, Nilsson S, Olivecrona G, Ramsay JE, Griffin BA, Caslake MJ, Freeman DJ. Maternal obesity is associated with the formation of small dense LDL and hypoadiponectinemia in the third trimester. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 643- 52.
120. Guelinckx I, Devlieger R, Beckers K, Vansant G. Maternal obesity: pregnancy complications, gestational weight gain and nutrition. *Obes Rev* 2008; 9: 140- 50.
121. Sewell MF, Huston- Presley L, Amini SB, Catalano PM. Body mass index: a true

- indicator of body fat in obese gravidas. *J Reprod Med* 2007; 52: 907- 11.
122. Catalano PM. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reprod* 2010; 140: 365- 71.
123. Sirimi N, Goulis DG. Obesity in pregnancy. *Hormones* 2010; 9: 299- 306.
124. Armitage JA, Khan IY, Taylor PD, Nathanielsz PW, Poston L. Developmental programming of the metabolic syndrome by maternal nutritional imbalance: how strong is the evidence from experimental models in mammals? *J physiol* 2004; 561: 355- 77.
125. Fernández IF, Pascual de la Pisa B. Predictive value of metabolic syndrome in pregnancy for the development of diabetes mellitus and factors of short term vascular risk for mother and child after birth (gestaMET). *Atencion Primaria/ Sociedad Espanola de Medicina de Familia y Comunitaria* 2006; 37: 517- 21.
126. Albareda M, Caballero A, Badell G, Rodríguez- Espinosa J, Ordóñez- Llanos J, de Leiva A, Corcoy R. Metabolic syndrome at follow- up in women with and without gestational diabetes mellitus in index pregnancy. *Metabolism* 2005; 54: 1115- 21.
127. Akinci B, Celtik A, Yener S, Yesil S. Prediction of developing metabolic syndrome after gestational diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2010; 93: 1248- 54.
128. Romundstad PR, Magnussen EB, Davey Smith G, Vatten LJ. Epidemiology and Prevention Hypertension in Pregnancy and Later Cardiovascular Risk Common Antecedents? *CirculationAHA* 2010; 122: 579- 84.
129. Wolfe H. High Prepregnancy Body Mass Index- A Maternal- Fetal Risk Factor. *NEJM* 1998; 338: 191- 2.
130. Seligman LC, Duncan BB, Branchtein L, Gaio DS, Mengue SS, Schmidt MI. Obesity and gestational weight gain: cesarean delivery and labor complications. *Rev Saude Publica* 2006; 40: 457- 65.

131. Asenova D, Stambolov B. Incidence and indications for cesarean section in the Obstetric clinic in the University Hospital of Obstetrics and Gynecology “Maichin Dom” in Sofia. *Akush. Ginekol (Sofia)* 2005; 44: 15- 17.
132. Tamim H, El- Chemaly S, Nassar A. Incidence and Correlates of Cesarean Section in a Capital City of a Middle- Income Country. *J Perinat Med* 2007; 35: 282- 8.
133. Gilstrap LC 3rd, Hauth JC, Toussaint S. Cesarean section: Changing Incidence and Indications. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 205- 8.
134. Wang X, Liang L, Junfen FU, Lizhong DU. Metabolic syndrome in obese children born large for gestational age. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 561- 5.
135. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatr* 2005; 115: e290- 6.
136. Yajnik CS, Joglekar CV, Pandit AN, Bavdekar AR, Bapat SA, Bhawe SA, Leary SD, Fall CH. Higher offspring birth weight predicts the metabolic syndrome in mother but not fathers 8 years after delivery: the Pune Children's Study. *Diabetes* 2003; 52: 2090- 6.
137. Baliutavičiene D, Buinauskienė JB, Petrenko V, Danytė E, Žalinkevičius R. Gestational diabetes, obesity, and metabolic syndrome diagnosed during pregnancy. *Metab Syndr Relat Disord* 2012; 10: 214- 7.
138. Bo S, Menato G, Gallo ML, Bardelli C, Lezo A, Signorile A, Gambino R, Cassader M, Massobrio M, Pagano G. Mild gestational hyperglycemia, the metabolic syndrome and adverse neonatal outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(4): 335- 40.

139. Desai N , Roman A, Rochelson B, Gupta M, Xue X, Chatterjee PK, Tam Tam H, Metz CN. Maternal metformin treatment decreases fetal inflammation in a rat model of obesity and metabolic syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 136.e1-9.
140. Sánchez- Muniz FJ , Gesteiro E, Espárrago Rodilla M, Rodríguez Bernal B, Bastida S. Maternal nutrition during pregnancy conditions the fetal pancreas development, hormonal status and diabetes mellitus and metabolic syndrome biomarkers at birth. *Nutr Hosp* 2013; 28: 250- 74.
141. Jackson AA. Nutrients, growth, and the development of programmed metabolic function. *Adv Exp Med Biol* 2000; 478: 41- 55.
142. Ryckman KK , Borowski KS, Parikh NI, Saftlas AF. Pregnancy Complications and the Risk of Metabolic Syndrome for the Offspring. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2013; 7: 217- 223.
143. Bouhanick B, Ehlinger V, Delpierre C, Chamontin B, Lang T, Kelly- Irving M. Mode of delivery at birth and the metabolic syndrome in midlife: the role of the birth environment in a prospective birth cohort study. *BMJ Open* 2014; 4: e005031.
144. Kocova M, Sukarova-Angelovska E, Tanaskoska M, Palcevska-Kocevska S, Krstevska M. Metabolic Setup and Risks In Obese Children. *J Med Biochem* 2015; 34: 31– 37.
145. Zdravkovic D. Gojaznost i metabolički sindrom kod dece i adolescenata. *Pedijatrija danas* 2009; 5: 132- 41.
146. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001; 60: 5- 20.
147. Ozanne SE, Hales CN. Early programming of glucose- insulin metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 368- 73.

148. Symonds ME , Sebert SP , Hyatt MA, Budge H. Nutritional programming of the metabolic syndrome. *Nature Reviews Endocrinology* 5 2009; 604- 10.
149. Fernandez-Twinn DS, Ozanne SE. Mechanisms by which poor early growth programs type-2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. *Physiol Behav* 2006; 3: 234- 43.
150. Rey J, Vermeulen M, Schull M, McDonald S, Redelmeier D. Metabolic syndrome and the risk of placental dysfunction. *J Obstet Gynaecol Can* 2005; 27: 1095- 101.

VIII APENDIX

VIII. 1. Posebno fomiran, strukturalni upitnik za trudnice, sastavljen na bazi literaturnih podataka:

UPITNIK ZA TRUDNICE

Ime i prezime: _____

Godina rođenja: _____

Obrazovanje - stepen stručnosti: _____

Zanimanje: _____

Mesto stanovanja: _____

Bračno stanje: _____

Kontakt telefon: _____

Broj upitnika (popunjava lekar): _____

Molimo Vas da pažljivo odgovorite na sledeća pitanja, zaokruživanjem tačnih odgovora ili upisivanjem traženog podatka:

1. Da li ste redovno kontrolisali trudnoću?
Da Ne
2. Da li ste tokom trudnoće redovno kontrolisali telesnu težinu?
Da Ne
3. Da li u Vašoj užoj porodici (roditelji, braća, sestre) ima gojaznih osoba?
Da Ne
4. Da li ste pre ove trudnoće ikada bili gojazni?
Da Ne
5. Ako Da, sa koliko godina? _____
6. Kolika je bila Vaša telesna težina na rođenju? _____
7. Upišite Vašu telesnu težinu na početku trudnoće: _____
8. Koliko kilograma ste se ugojili od početka trudnoće do sada? _____
9. Koliko ste visoki? _____
10. Da li u Vašoj užoj porodici (roditelji, braće, sestre) ima srčanih bolesnika i problema sa visokim pritiskom?
Da Ne

11. Da li u Vašoj užoj porodici ima obolelih od dijabetesa?
Da Ne
12. Navedite tegobe zbog kojih trenutno ležite na klinici?
-
13. Da li ste zapazili da ste tokom ove trudnoće unosili veću količinu hrane i da Vam se ishrana bitno razlikovala u odnosu na onu pre trudnoće?
Da Ne
14. Ako Da, na koji način:
a). povećan ukupan unos, svi obroci obilniji
b). povećan unos slatkiša
c). povećan unos grickalica (čips, smoki, kikiriki...)
d). povećan unos _____ (upišite sami namirnicu!)
15. U kom periodu ove trudnoće je zabeležen najveći porast Vaše težine?
I trimestar II trimestar III trimester
(prva tri meseca) (sredina trudnoće) (poslednja tri meseca)
16. Da li Vam je težina merena prilikom redovnih kontrola kod ginekologa?
Da Ne
17. Da li pušite?
Da Ne
18. Ako Da, koliko cigareta dnevno? _____
19. Da li konzumirate alkohol?
Da Ne
20. Da li ste se u toku ove trudnoće bavili nekom fizičkom aktivnošću?
Da Ne
21. Ako Da, navedite kojom? _____
22. Da li ste se pre trudnoće bavili nekom fizičkom aktivnošću ili nekim sportom?
Da Ne
23. Ako Da, navedite kojim? _____
24. Da li ste u toku ove trudnoće radili bilo šta od prenatalne dijagnostike (double test, merenje NT-a, amniocenteza, kordocenteza, triple test)?
Da Ne
25. Ako Da, da li je rezultat bio u granicama normale?
Da Ne
26. Da li znate da gojaznost ugrožava trudnoću, porođaj i babinje?
Da Ne

VIII. 2. Pismeni formular pristanka pacijentkinja za učestvovanje u istraživanju:

PISMENI FORMULAR PRISTANKA

Ime učesnice

- Pozvana sam od strane organizatora studije da učestvujem u istraživanju.
- Razumem šta se nalazi na listi sa informacijama o istraživanju. Imam jedan primerak te liste koji ću zadržati.

- Imala sam prilike da razgovaram i razjasnim nejasnoće o studiji.
- Znam koja je moja uloga u studiji i znam koliko dugo će trajati.
- Razumem da ne bi trebalo da aktivno učestvujem u više od jedne istraživačke studije istovremeno.

- Upoznata sam da je Lokalni Istraživački Etički Komitet video i odobrio ovu studiju.
- Razumem da su lične informacije anonimne i strogo poverljive.
- Slobodnom voljom pristajem da učestvujem u ovoj studiji. Niko na mene nije vršio pritisak.

- Znam da mogu prestati sa učestvovanjem u ovoj studiji u bilo kom trenutku.
- Znam da ukoliko ne učestvujem i dalje ću biti u mogućnosti da dobijem normalno lečenje.

- Upoznata sam da ukoliko postoje bilo kakvi problemi mogu da kontaktiram Dr Mariju Trišović putem email-a m.trisovic@gmail.com ili telefonski 064-149-8844

Potpis učesnice Datum

Kao istraživač odgovoran za ovo istraživanje ili određeni zamenik, ovim potvrđujem da sam objasnio gorenavedenoj učesnici prirodu i cilji istraživanja koje se sprovodi.

Ime istraživača

Potpis istraživača

Datum

SPISAK SKRAĆENICA

ACE	američki koledž za endokrinologiju
BMI	body mass index, indeks telesne mase
CRP	C reaktivni protein
DASH dijeta	Dietary Approaches to Stop Hypertension
EKG	elektrokardiografija
GD	gestacioni dijabetes
GI	glikemijski indeks
HbA1C	glikozilirani hemoglobin
HDL	high density lipoproteins, lipoproteini visoke gustine
HOMA IR	Homeostasis Model Insulin resistance Assessment
HPL	humani placentni laktogen
IL - 6	interleukin 6
IL - 7	interleukin 7
IRS	sindrom insulinske rezistencije
IUGR	intrauterine growth retardation/restriction
LDL	low density lipoproteins, lipoproteini niske gustine
KBC	Kliničko - bolnički Centar
KGA KCS	Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije
kg	kilogram
KVB	kardiovaskularne bolesti
L	litar
MS	metabolički sindrom
m ²	metar kvadratni
NCEP	nacionalni programu za edukaciju o holesterolu američkih kardiologa
NCNPN	National Collaborative Neonatal Perinatal Network
OGTT	test oralnog opterećenja glukozom
OIH	obesity induced hypertension
PAI - 1	inhibitor aktivatora plazminogena
PCOSy	polycystic ovarian syndrome, sindrom policističnih jajnika
PIH	pregnancy induced hypertension
RR	relativni rizik
TNF - α	tumor necrosis factor alpha
TM	telesna masa
TT	telesna težina
TV	telesna visina
QI	Quetelet - ov index
SAD	Sjedinjene Američke Države
SMK	slobodne masne kiseline
SZO	Svetska Zdravstvena Organizacija
VLDL	low density lipoprotein, lipoproteini vrlo male gustine

BIOGRAFIJA

Marija Trišović (rođ. Kontić) rođena je 1974. godine u Pančevu. Upisala Medicinski fakultet u Beogradu, školske 1993/94. godine, a diplomirala 1999. godine sa prosečnom ocenom 8,80 . U toku studija, tri školske godine bila je demonstrator na predmetu patološka anatomija. Dobitnik je Oktobarske Nagrade Grada Beograda za studiju: ” Klinička anatomija intrarenalnih vena ”, oktobra 1996. godine.

Specijalističke studije iz oblasti ginekologije i akušerstva na Medicinskom fakultetu u Beogradu, upisala je 2001. godine i položila specijalistički ispit 2005. godine sa odličnim uspehom. Angažovana je kao mentor specijalizantima ginekologije i akušerstva Medicinskog fakulteta u Beogradu.

Upisala je posle diplomiranja studije, odsek *Humana Reprodukција* a magistrarsku tezu “Uticaj gojaznosti na završavanje porođaja abdominalnim putem- carskim rezom“ javno je odbranila 2009. godine čime je stekla zvanje Magistra medicinskih nauka.

2011. godine ispunila uslove i prijavila temu doktorske disertacije koja joj je odobrena 2012. godine od strane Naučno - nastavnog veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i Rektora Univerziteta u Beogradu.

Autor je monografije „Gojazne žene i carski rez“, objavljene 2012. godine u Beogradu.

Autor je i koautor većeg broja stručnih radova objavljenih na domaćim i inostranim kongresima i časopisima, nekih citiranih na SCI ili SSCI listi.

Zaposlena je u Bolnici za ginekologiju i akušerstvo KBC “ Zvezdara” , u Beogradu.

Govori engleski i nemački jezik.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Marija Trišović

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom:

Prediktivna vrednost metaboličkog sindroma u proceni toka i ishoda trudnoće

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 19. 2. 2015.

Marija Trišović

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

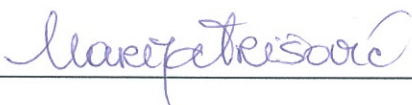
Ime i prezime autora Marija Trišović

Broj upisa _____

Studijski program Ginekologija i akušerstvo

Naslov rada Prediktivna vrednost metaboličkog sindroma u proceni toka i ishoda
trudnoće

Mentor Prof. Dr Miroslava Pervulov

Potpisani 

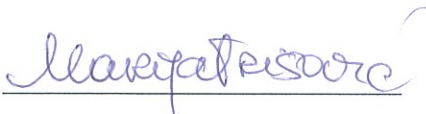
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 19. 2. 2015.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Prediktivna vrednost metaboličkog sindroma u proceni toka i ishoda trudnoće

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 19.2.2015.

