

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Tomislav Ž. Stefanović

KORELACIJA ULTRAZVUČNIH POKAZATELJA
FETALNE MAKROZOMIJE I PARAMETARA
KONTROLE GLIKEMIJE U TRUDNOĆI

doktorska disertacija

Beograd, 2016.

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE

Tomislav Ž. Stefanović

CORELATION OF ULTRASOUND INDICATORS OF
FETAL MACROSOMIA AND PARAMETARS OF
GLYCEMIC CONTROL IN PREGNANCY

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016.

MENTOR:

Prof. dr Miroslava Gojnić Dugalić, vanredni profesor na katedri ginekologije i akušerstva
Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof. dr Andreja Glišić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Aleksandra Jotić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Slobodan Runić, profesor u penziji Medicinskog fakulteta u Beogradu

DATUM ODBRANE: _____

Zahvaljujem se

Mentoru, Prof. dr Miroslavi Gojnić Dugalić na pruženoj podršci i korisnim savetima u toku izrade ovog rada.

Dr Milanu Peroviću na stručnim i konstruktivnim savetima.

Mojoj supruzi Ljiljani, ćerkama Jovani i Tijani
posvećujem ovaj rad sa zahvalnošću i ljubavlju

KORELACIJA ULTRAZVUČNIH POKAZATELJA FETALNE MAKROZOMIJE I PARAMETARA KONTROLE GLIKEMIJE U TRUDNOĆI

Tomislav Ž. Stefanović

REZIME

Cilj: Makrozomija i trudnički šećer (GDM) su poslednjih decenija rastući problem akušera, a njihova prevencija, dijagnostika i adekvatno praćenje su postali standard adekvatne prenatalne nege. To omogućava pravovremeno reagovanje akušera i sprečavanje komplikacija. Ova dva važna patološka entiteta su međusobno povezana mnogobrojnim zajedničkim patofiziološkim procesima, a GDM je najčešći i najpreventabilniji uzrok makrozomije ploda. Novije studije pokazuju da je ultrazvuk moćno sredstvo akušera u otkrivanju makrozomije i GDM-a. Međutim, u dosadašnjim istraživanjima se radilo o studijama preseka, a ne o prospektivnim studijama, koje bi evaluacijom ultrazvučnih parametara u predikciji ovih entiteta u različitim periodima trudnoće dale odgovor o optimalnom, a što ranijem periodu trudnoće za ultrazvučnu detekciju makrozomije i GDM-a. Zato je cilj disertacije bio da se u različitim periodima trudnoće odrede optimalne granične vrednosti ultrazvučnih markera koje bi služile za otkrivanje GDM-a i makrozomije ploda. On je podrazumevao i ispitivanje dijagnostičke validnosti evaluiranih ultrazvučnih markera glikoregulacije trudnica, a u koje spadaju količina plodove vode (AFI), debljina potkožnog masnog tkiva na nivou stomaka fetusa (ASCT), dužina fetalne jetre (LL) i obim fetalnog stomaka (AC), u otkrivanju makrozomije ploda i trudničkog šećera.

Metodologija: Prospektivna kohortna studija izvedena je u Bolnici za ginekologiju i akušerstvo Kliničko-bolničkog centra „Zemun“ i u Institutu za ginekologiju i akušerstvo, Kliničkog centra Srbije, u periodu od januara 2013. godine do oktobra 2013. godine. Disertacija je obuhvatila 528 trudnica sa jednoplodnom trudnoćom i najmanje jednim prisutnim faktorom rizika GDM, upućenih na redovan ultrazvučni pregled u 23. nedelji trudnoće (n.g.). Nedelju dana nakon inicijalnog ultrazvučnog pregleda, koji je obuhvatao merenje AC, ASCT i AFI, trudnice su podvrgnute oralnom testu opterećenja sa 100 g glukoze (OGTT), „zlatnom“ dijagnostičkom standardu za GDM. Ultrazvučni pregledi su ponavljani u 28. nedelji, 32. nedelji i konačno u 36. nedelji trudnoće. Analizirane su one trudnice kojima su obavljani svi predviđeni ultrazvučni pregledi po studijskom protokolu i

koje su se porodile nakon 36. n.g. u ustanovama u kojima je istraživanje obavljeno. Kod ispitanica izmerena je porođajna telesna masa ploda i odredilo da li se radi o makrozomiji ili ne. ROC analiza je urađena za svaki ultrazvučni parametar radi evaluacije prediktivnih vrednosti za pojavu makrozomije i GDM-a. Za pojedinačne vrednosti ultrazvučnih parametara izračunata je senzitivnost, specifičnost, pozitivni i negativni faktor verovatnoće. Sposobnost ultrazvučnih parametara da diskriminišu pacijente sa i bez makrozomije i GDM-a procenjena je izračunavanjem površine ispod ROC krive.

Rezultati: Najvažniji rezultati su vezani za dobre prediktivne vrednosti u otkrivanju GDM-a ultrazvučnim merenjem LL u 32. n.g. gde je površina ispod ROC krive (AUC) bila 0,819 ($p < 0.0001$), a za cut-off LL-a od 47.8mm senzitivnost (Sn) je bila 79.49%, specifičnost (Sp) 74.19%, pozitivni odnos verodostojnosti (PLR) 3.08, a negativni odnos verodostojnosti (NLR) 0.28. U predikciji makrozomije ploda najbolji rezultati se postižu ultrazvučnim merenjem AC u 36. n.g. gde AUC iznosi 0,929 ($p < 0.0001$), a za cut-off AC veći od 339.7mm Sn iznosi 83.33%, Sp 81.16%, PLR 4.42 i NLR 0.21. Kod svih posmatranih ultrazvučnih parametara uspešnost detekcije posmatranih entiteta je zadovoljavajuća već u 28. n.g. a ona raste napredovanjem trudnoće. Ovo je od značaja za otkrivanje makrozomije, na koju se može posumnjati već u 28.n.g. a narednim ultrazvučnim pregledima do 36. n.g. se sa velikom tačnošću može postaviti dijagnoza ovog entiteta. Izuzetak je merenje LL, koji je najraniji pouzdani pokazatelj GDM-a već od 23. n.g. a makrozomije od 28. n.g. Maksimalne dijagnostičke performanse LL postiže već u 32. n.g. a njegova kasnija evaluacija u cilju otkrivanja makrozomije i GDM-a ne pokazuje značajno poboljšanje detekcije.

Zaključci: Statistički značajna korelacija svih posmatranih ultrazvučnih parametara glikemijske kontrole sa telesnom masom na rođenju i GDM-om u svim posmatranim periodima gestacije, osim za AFI u 28. n.g. sa porođajnom telesnom masom ploda, ukazuje na njihovu vrednost u predikciji ovih stanja. Dobre dijagnostičke sposobnosti demonstrirane su već u 28.n.g. a one se značajno poboljšavaju u kasnijim periodima trudnoće.

KLJUČNE REČI: trudnički šećer, makrozomija, ultrazvuk, fetalna jetra, fetalno masno tkivo

NAUČNA OBLAST: Medicina

UŽA NAUČNA OBLAST: Humana reprodukcija

CORRELATION OF ULTRASOUND INDICATORS OF FETAL MACROSOMIA AND PARAMETERS OF GLYCEMIC CONTROL IN PREGNANCY

SUMMARY

Objective: The increasing incidence of macrosomia and gestational diabetes mellitus, entities that carry the possibility of serious complications, it seems that their prevention, timely detection and adequate monitoring and response are imperative to adequate prenatal care. Ultrasound is an important diagnostic method that allows the obstetrician to timely recognize macrosomia and make suspicion of existing of the gestational diabetes mellitus and, consequently, to take appropriate and timely therapeutic measures and procedures. By monitoring the ultrasonic parameters also allows us to obtain a clearer picture of the movement of glycemic values, and thus more precise glycemic control during pregnancy. Ultrasonically measured thickness of the subcutaneous adipose tissue of the fetus (ASCT), the fetal abdominal circumference (AC), fetal liver length (LL) and amniotic fluid index (AFI) are important markers macrosomia and gestational diabetes mellitus.

The main objectives of the work are: 1. To examine the validity of the ultrasound markers (based on the detection of specific ultrasound characteristics) in the detection of gestational diabetes mellitus and macrosomia.

2. Determine the cut-off values of sonographic markers to detect macrosomia and gestational diabetes mellitus, and to examine its validity in detecting pregnancy macrosomia and gestational diabetes mellitus.

Methodology: Prospective cohort study performed at the Hospital of Gynecology and Obstetrics Clinical Center "Zemun" - Belgrade and the Institute of Gynecology and Obstetrics Clinical Center of Serbia, in the period from January 2013. to December 2013, included 528 pregnant women with identified at least one risk factor for gestational diabetes, referred for expert ultrasound in 23. week of gestation. During that inspection as part of the study were measured abdominal circumference (AC), fetal subcutaneous fat (ASCT) and amniotic fluid (amniotic fluid index, AFI) is performed using standard techniques. Sagittal or coronal view of the fetal abdomen is used to measure the fetal liver.

Length of fetal liver (LL) was measured from the right hemidiaphragm to the top of the right lobe. Measurements were made of ASCT inner to the outer aspect of the echogenic subcutaneous fat, which surrounds the abdomen at the level of the kidneys. To define variables ultrasound pregnancy sugars are used clearly defined cut-off values for the appropriate gestational period. After the ultrasound examination was performed oral load test with 100 g glucose tolerance test (OGTT), as the "gold" standard for diagnostic determination of gestational diabetes mellitus. When performing the OGTT and applied the standard protocol. Glycemia is determined with oxidize method GOD-PAP. For diagnosing gestational diabetes mellitus the criteria of the American Diabetes Association, based on the 2 pathological values during OGTT. Then the same ultrasound examinations were performed in 28. 32.and 36. weeks of gestation.

Study was approved by the Ethics Committee of the Clinical Center "Zemun" - Belgrade and the Ethics Committee of the Medical Faculty in Belgrade.

Results: The best predictive value of ultrasound parameters in detecting gestational diabetes mellitus achieved with ultrasonography LL in 32.NG, area under the curve (AUC) of 0.819, $p < 0.0001$ for the length of the fetal liver greater than 47.8mm, with sensitivity (Sn) of 79.49, specificity (Sp) of 74.19 positive likelihood ratio (+ LR) of 3.8 and a negative likelihood ratio (- LR) of 0.028 and ultrasound measuring AC 36 NG, AUC 0.929, $p < 0.0001$ for abdominal circumference of the fetus greater than 339.7mm, Sn 83.33, Sp 81.16 , +LR= 4.42 and -LR = 0.021. There is a significant correlation between all the monitored ultrasonic parameters of glycemic control and body mass at birth and antenatal sugar (GDM included) in all observed periods of gestation, except for AFI in 28. week of gestation for body weight at birth.

Conclusion: The physiological and pathophysiological processes that affect the glycemic regulation and growth of the fetus can be accurately and reliably monitor the ultrasonic evaluation of the parameters observed. This demonstrates their significant value in predicting gestational diabetes mellitus and early prediction of macrosomia.

KEYWORDS: Gestational diabetes mellitus, macrosomy, ultrasound, fetal liver, fetal adipose tissue

SADRŽAJ:

1.UVOD.....	1
1.1 Trudnički šećer.....	8
1.1.1 Screening trudničkog šećera	9
1.1.2 Faktori rizika za nastanak trudničkog šećera.....	11
1.1.3 Dijagnostički kriterijumi za trudnički šećer.....	13
1.2 Fetalna makrozomija.....	14
1.2.1 Definicija fetalne makrozomije.....	14
1.2.2 Faktori rizika za nastanak fetalne makrozomije.....	15
1.2.3 Dijagnoza fetalne makrozomije.....	16
1.2.4 Komplikacije makrozomije fetusa.....	18
2. CILJEVI DISERTACIJE.....	23
3. MATERIJAL I METODOLOGIJA.....	24
4. REZULTATI.....	28
4.1 Karakteristike studijske populacije.....	28
4.2 Otkrivanje trudničkog šećera korišćenjem prisustva ultrazvučnih parametara.....	30
4.2.1 Dijagnostičke mogućnosti merenja fetalnog potkožnog masnog tkiva.....	30
4.2.2 Dijagnostičke mogućnosti merenja obima stomaka fetusa.....	32
4.2.3 Dijagnostičke mogućnosti merenja fetalne jetre.....	34
4.2.4. Dijagnostičke mogućnosti merenja indeksa plodove tečnosti.....	36
4.3 Otkrivanje makrozomije ploda merenjem ultrazvučnih parametara.....	38
4.3.1 Dijagnostičke mogućnosti merenja fetalnog potkožnog masnog tkiva.....	38
4.3.2 Dijagnostičke mogućnosti merenja obima stomaka fetusa.....	41
4.3.3 Dijagnostičke mogućnosti merenja fetalne jetre.....	43
4.3.4 Dijagnostičke mogućnosti merenja indeksa plodove tečnosti.....	45
4.4 Korelacije porođajne telesne mase i ultrazvučnih parametara.....	47
5.DISKUSIJA.....	57
6. ZAKLJUČCI.....	84
7. LITERATURA.....	89
8. BIOGRAFIJA.....	113

1. UVOD

Prekomerna telesna masa deteta na rođenju ili makrozomija je jedan od najvažnijih entiteta u perinatologiji. Makrozomija može dovesti do porođajnih komplikacija koje mogu imati krupne i dalekosežne posledice za majku i plod. Zato je njeno predviđanje važan postupak u prenatalnoj evaluaciji, a sumnja na njeno postojanje ima veliku ulogu u planiranju načina porođaja ili vođenje istog. Jedan od važnih uzroka makrozomije je trudnički šećer, engl. Gestational Diabetes Mellitus (GDM). Otkrivanje GDM-a ima veliki značaj ne samo što omogućava primenu terapijskih mera koje mogu zaustaviti ili usporiti ubrzani fetalni rast, a time sprečiti ili umanjiti makrozomiju, već i zato što omogućava najraniju moguću prevenciju mogućih dugoročnih negativnih efekata koji ovaj entitet može ostaviti kako za trudnicu, tako i na njeno potomstvo.

S obzirom na značaj makrozomije u akušerstvu za maternalni i fetalni ishod prilikom porođaja od važnosti je da se antenatalno učini njena što bolja klinička predikcija mase fetusa. Posebnu pažnju treba obratiti kod trudnica sa trudničkim šećerom, jer je u takvim stanjima prevalenca makrozomije povećana. Plod koji je izložen visokim vrednostima maternalne glikemije reaguje hiperinsulinemijom, a insulin ima na više načina veliki uticaj na rast ploda¹. Pri predikciji fetalne makrozomije i evaluaciji dobijenih biometrijskih parametara treba imati na umu razliku između tzv. konstitucione ili simetrične makrozomije i asimetrične ili metaboličke makrozomije, jer je kod prve rast ploda simetričan i dominantno pod uticajem genetskih faktora, dok

je kod drugog tipa asimetričan i posledica je maternalnih i fetalnih metaboličkih poremećaja, što se može manifestovati različitim kratkoročnim i dugoročnim posledicama.

Telesna masa fetusa može biti procenjena i od strane samih trudnica, ukoliko se radi o višerotkama, ali i od strane kliničara merenjem visine fundusa materice, Leopoldovim hvatovima ili ultrasonografskom procenom. Sedamdesetih godina prošlog veka, upotreba ultrazvuka u proceni fetalne mase dobila je na popularnosti zbog mogućnosti standardizacije pregleda, kao mogućnosti ponavljanja ultrazvučnih merenja^{2,3}. Međutim, ultrazvučna procena telesne mase ploda nosi sa sobom određene izazove vezane za habitus majke, anomalije uterusa ili količinu plodove vode⁴. Ipak, klinička procena telesne mase fetusa ultrazvukom se pokazala pouzdanom. Baum i saradnici su pokazali da ne postoji značajna razlika u kliničkoj i ultrazvučnoj proceni telesne mase fetusa; a predikcija je iznosila 64,0% prema 62,5% unutar očekivanih 10 % od telesne mase na rođenju⁵. Zanimljiv podatak je i da je subjektivna procena telesne mase fetusa od same trudnice uporediva sa kliničkom i ultrasonografskom procenom kod terminskih i postterminskih beba^{6, 7}. Postoje oprečni stavovi vezani za optimalni metod procene telesne mase fetusa. Dok se na osnovu rezultata nekih istraživanja može zaključiti da je klinička procena preciznija od ultrasonografske procene^{8, 9}, druge studije su pokazale da je ultrasonografska procena telesne mase preciznija¹⁰. Postoji i treće stanovište Chauhan i saradnika koji su pokazali da je preciznost obe metode jednaka^{11, 12}. Za ultrasonografsku procenu telesne mase fetusa (eng. estimated fetal body weight, EFBW) koristi se veliki broj formula koje koriste

različite biometrijske parametre pojedinačno ili nekoliko parametara u kombinaciji, kao pokušaj postizanja što bolje preciznosti u proceni^{13, 14, 15}. Formule koje su često u upotrebi koriste abdominalnu cirkumferenciju fetusa (AC) kao jedini parametar¹³, AC i biparijetalni dijametar fetusa (BPD)¹⁴ i AC, BPD i dužinu fetalnog femura (FL)¹⁵, kao i mnoge druge. Formule za ultrazvučnu procenu EFBW su nastale kao rezultat studija izvedenih na različitim populacijama, što treba imati u vidu tokom kliničke interpretacije rezultata pregleda, jer je poznato da postoje velike razlike u telesnim masama fetusa vezanih za rasnu i etničku pripadnost.

Abdominalna cirkumferencija fetusa je prema mnogim autorima biometrijski parametar sa najprihvatljivijim dijagnostičkim karakteristikama za predikciju makrozomije sa „cut off“ vrednošću preko 35 cm (≥ 35 cm) koja bi trebalo da ukazuje na EFBW veću od 4000 g. Ostali biometrijski parametri koji se mere u okviru rutinske sonografske evaluacije ploda ukazuju više na praćenje rasta ploda i manje su zavisni od promena nutritivnog statusa i energetske zaliha ploda. Glavni razlozi povećanja fetalne telesne mase u trudnoćama komplikovanim trudničkim šećerom je povećano deponovanje masti i organomegalija insulin zavisnih tkiva¹⁶. Usled hiperglikemije majke dolazi do nesmetanog prelaska glukoze preko placente u krv fetusa usled čega dolazi do stimulacije pankreasa i fetalne hiperinsulinemije. Povišene vrednosti insulina kod fetusa podstiču anaboličke procese (fetalni rast), sintezu glikogena i lipogenezu u insulin senzitivnim fetalnim tkivima i organima, kao što su potkožno masno tkivo, srce i jetra.

Poremećena maternalna glikoregulacija u GDM, dovodi do povećanog snadbevanja fetusa nutrijensima, što se manifestuje povećanjem fetalnog potkožnog masnog tkiva (eng. fetal fat body mass, FFBM). Greške pri proceni telesne težine u vidu precenjenosti i podcenjenosti povećavaju se sa povećanjem porođajne telesne mase deteta i prisustvom maternalnog dijabetesa, kao rezultat povećanja fetalnog masnog tkiva^{17, 18, 19}.

Kod novorođenčadi se 46% varijacija telesne mase na rođenju objašnjava pomoću FFBM, uprkos činjenici da je isto odgovorno za samo 12-14% od ukupne telesne mase na rođenju²⁰. Ovo utiče na dodatnu nepreciznost postojećih formula za procenu telesne mase kod trudnoća komplikovanih GDM-om. Kod dijabetičnih fetusa abdomen je proporcionalno veći u odnosu na glavu ploda kad se poredi sa simetričnom makrozomijom (engl. Large for gestational age, LGA). To podcenjuje vrednost BPD-a kao komponente formule za EFBW, a kao rezultat toga mogu biti podcjenjene vrednosti EFBW²¹. S druge strane, s obzirom da je mast manje gustine nego suva telesna masa, postojeće tehnike za EFBW mogu preceniti telesnu masu fetusa majki sa trudničkim šećerom²². Kehl i saradnici su pokazali da abdominalno masno tkivo utiče na 63% varijacija vrednosti AC u poređenju sa dužinom jetre, koja utiče na 3% varijacija²³. U cilju što preciznije procene telesne mase kod dijabetičnih fetusa, pored postojećih biometrijskih parametara, koriste se dodatna ultrazvučna merenja, pre svega fetalne masti koja značajno utiče na fetalni telesni sastav (eng. fetal body composition). Brojne studije koje su pokazale da novorođenčad majki sa trudničkim šećerom, imaju više potkožnog masnog tkiva nego novorođenčad majki bez

GDM za bilo koju telesnu masu na rođenju. Neki autori navode da pored merenja AC, dodatno merenje abdominalnog potkožnog masnog tkiva (engl. Adipose subcutaneous tissue, ASCT) može imati veliki značaj za bolju procenu telesne mase fetusa²⁴ i predikciju makrozomije²⁵. ASCT je jači pokazatelj maternalne glikemijske kontrole u odnosu na glikemijske profile tokom trudnoće²⁶. Dodatnu primenljivost ASCT-a u rutinskoj dijagnostici obezbeđuje njegova visoka reproducibilnost i male interobservacijske i intraobservacijske varijabilnosti. S obzirom da se merenje vrši na istom preseku gde i merenje za AC, merenje ASCT ne zahteva dodatni utrošak vremena sonografiste.

Za procenu masnog tkiva se koriste ultrazvučna merenja debljine subkutisa srednjeg dela nadlaktice (eng. upper arm fat tissue), debljine subkutisa srednjeg dela natkolenice (eng. thigh fat tissue), dijametar od obraza do obraza (eng. cheek to cheek diametar), debljine subkutisa iznad lopatica (eng. supscapular thickness), debljina masnog tkiva prednjeg trbušnog zida (eng. anterior abdominal wall fat tissue). Cauhan i saradnici su u studiji evaluirali i poredili kliničku primenu ovih parametara u predikciji makrozomije i zaključili da nemaju zadovoljavajuće dijagnostičke karakteristike, niti prednosti u predikciji makrozomije u odnosu na već postojeće modalitete, kako kliničke tako i ultrazvučne²⁷. Od svih parametara ASCT je pokazao najveći značaj u predikciji makrozomije i maternalne glikemijske kontrole u trudnoćama komplikovanim GDM-om.

Određivanje indeksa plodove tečnosti (eng. amniotic fluid index, AFI) je semikvantitativna procena količine plodove vode. Regulacija količine

plodove vode je dinamičan i kompleksan proces. Smatra se da jednu od najznačajnijih uloga u stvaranju plodove vode ima izlučivanje fetalnog urina, kao i tečnosti koja se sekretuje u fetalnim plućima. S druge strane smanjivanje količine plodove vode u najvećoj meri zavisi od fetalnih pokreta gutanja. S obzirom na prethodno izneseno, faktori koji utiču na pomenute varijable time istovremeno utiču i na količinu plodove vode. Određivanje AFI-ja je jednostavno i lako izvodljivo te se koristi u svakodnevnoj praksi u okviru procene stanja ploda posebno tokom trećeg trimestra trudnoće. Količina plodove vode može biti smanjena i povećana, što može biti povezano sa pojedinim stanjima ploda. Povećana količina plodove vode može da se javi usled prisustva maternalnog diabetesa mellitus-a, nekih kongenitalnih anomalija kao što su defekt neuralne tube, gornja gastrointestinalna opstrukcija ili malformacije, kongenitalne infekcije i imune i neimune forme fetalnog hidropsa^{28, 29}. Kod značajnog broja trudnoća dijagnostikuje se povećana količina plodove vode (polyhydramnion) bez evidentnog prisustva bilo kakvih maternalnih i fetalnih poremećaja i anomalija. Nekoliko različitih teorija objašnjava vezu između maternalnog glikemijskog statusa i količine plodove vode, a one najznačajnije će biti prezentovane u uvodu disertacije.

Smatra se da maternalna hiperglikemija uzrokuje posledično fetalnu hiperglikemiju, te usled povećanja koncentracije glukoze u krvi fetusa može doći do prevazilaženja fetalnih renalnih kapaciteta za apsorpciju glukoze na nivou tubularnog sistema bubrega i posledičnog povećanja koncentracije glukoze u stvorenom fetalnom urinu, što uzrokuje osmotsku diurezu i glikozuriju. Ovim povećanjem količine izlučenog urina povećava se količina

plodove vode. Kod fetusa dijabetičnih majki primećeni su intenzivirani respiratorni pokreti. Devoe i saradnici navode takođe da fetusi dijabetičnih majki više vremena koriste za disajne pokrete³⁰. S obzirom da se zna da se pokreti gutanja i disanja međusobno isključuju, smatra se da se na taj način smanjuje vreme za pokrete gutanja, a time i mogućnost smanjenja količine plodove vode iz intraamnijskog prostora putem ovog mehanizma, te posledično dolazi do povećanja plodove vode³¹. Pojedina saznanja ukazuju i na pozitivnu korelaciju količine plodove vode i telesne mase ploda i AC korigovanih za odgovarajuću gestacijsku starost³¹. S obzirom da se kod dijabetičnih trudnoća češće javlja fetalna makrozomija to može doprineti pored ostalog dodatnom povećanju količine plodove vode.

Postoji nekoliko uzroka fetalne makrozomije, od kojih su najvažniji trudnički šećer, genetski faktori i predispozicija, gojaznost, prolongirana trudnoća, pluriparitet, rasa i etnička pripadnost, a veći rizik fetalne makrozomije će imati i one majke koje nose fetus muškog pola, kao i one koje su već rodile plod telesne mase na rođenju veće od 4000 g. Brojne studije su pokazale da je fetalna makrozomija veoma česta u GDM, a neke su pokazale da se telesna masa novorođenčeta veća od 4500 g javlja deset puta češće kod žena koje boluju od dijabetesa nego u populaciji koja ga nema³². Studije su pokazale da su genetski faktori, telesna visina i masa oba roditelja, gojaznost (indeks telesne mase veći od 30) i patološka gojaznost žene (indeks telesne mase veći od 40) faktori rizika za LGA kao i za Carski rez kao modalitet završavanja porođaja³³. Pluriparitet i prolongirana trudnoća dovode do makrozomije jer omogućavaju lakši fetalni rast, dok 45% fetusa u

prolongiranim trudnoćama nastavljaju svoj rast u materici i nakon očekivanog termina porođaja³⁴. Studije su pokazale da muški fetusi su obično teži od ženskih u svakoj gestacijskoj starosti, te je jasno da oni zbog toga nose i veći rizik od makrozomije³⁵. Trudnice čije je prethodno dete imalo telesnu masu na rođenju veću od 4000g. su u povećanom riziku za rađanje deteta LGA i makrozomičnog deteta³⁶. Da određena rasna i etnička pripadnost nosi rizik fetalne makrozomije pokazale su brojne studije, koje su između ostalog pokazale da trudnice hispano porekla imaju veći rizik za rađanje makrozomičnog deteta od afrikanki, amerikanki ili azijatkinja^{37, 38}.

1.1 Trudnički šećer

Trudnički šećer se definiše kao intolerancija glukoze bilo kog stepena, koja se prvi put javila ili je prvi put dijagnostikovana tokom trudnoće^{39, 40}. Međutim, neke trudnice sa dijagnostikovanim GDM-om imaju već od ranije pregestacijski dijabetes koji do tada nije bio otkriven. Zato se trudnice sa poremećajem glikoregulacije mogu podeliti na one kod kojih je dijabetes nastao pre trudnoće, takozvani pregestacijski dijabetes, kao i na one kod kojih je poremećaj nastao tokom trudnoće, odnosno gestacijski dijabetes mellitus. Zato se hiperglikemijski poremećaji u trudnoći dele na GDM i pregestacijski dijabetes⁴¹.

Diabetes je jedan od najčešćih medicinskih problema tokom trudnoće. Prevalenca GDM-a ima rastući trend, što je u direktnoj povezanosti sa povećanjem prevalence gojaznosti među trudnicama, porast broja trudnica

starije životne dobi, ali i porast učestalosti različitih poremećaja metabolizma ugljenih hidrata kod mladih ljudi⁴².

1.1.1 Screening trudničkog šećera

Ne postoji opšte prihvaćen konsenzus oko najboljeg načina skrininga GDM-a. Postoje preporuke različitih asocijacija koje zastupaju primenu univerzalnog ili selektivnog skrininga GDM-a. Prema novijim stanovištima odluka o vrsti skrininga se donosi na osnovu anamnestičkih podataka o faktorima rizika kod trudnice. U populacijama gde postoji visoka prevalenca tipa 2 šećerne bolesti (engl. Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM) i GDM, primena univerzalnog skrininga je efektivnija i ima opravdanja posebno kad se zna da je broj trudnica sa niskim rizikom mali.

U studiji Naylor-a i saradnika koja je obuhvatila 3131 trudnicu, ispitanice su nasumično podeljene u dve grupe, a u cilju poređenja efikasnosti selektivnog skrininga u odnosu na univerzalni skrining bolesti⁴³. U prvoj grupi su trudnice razvrstane u grupe niskog, umerenog i visokog rizika, a na osnovu scoring sistema koji je uzimao u obzir nekoliko faktora rizika u koje spadaju BMI pre trudnoće, starosna dob i rasa. Trudnice iz nisko-rizične grupe nisu podvrgnute skriningu za razliku od onih sa umerenim i visokim rizikom (selektivni skrining) koje su podvrgnute skriningu sa oralnim testom opterećenja sa 50g glukoze (engl. nonfasting 50g oral glucose challenge test, GCT). Sve ispitanice u drugoj grupi nisu podeljene u grupe prema faktorima rizika, već su podvrgnute univerzalnom skriningu sa

GCT. Kod svih ispitanica u studiji je urađen definitivni dijagnostički test oralnog opterećenja sa 100 g glukoze (eng. 100g oral glucose tolerance test, OGTT). Rezultati studije su pokazali da selektivni skrining smanjuje broj testiranih osoba za 34.6%, ali da se njime značajno ne smanjuje stopa detekcije GDM-a. Rezultati studije Naylor-a i saradnika doveli su do promene prvobitnog stava American Diabetes Association (ADA) koji je promovisao univerzalni skrining bolesti u preporuku za primenu selektivnog skrininga na osnovu prisutnih faktora rizika kod trudnice⁴⁴.

Međutim, međunarodno udruženje studijskih grupa u oblasti dijabetesa u trudnoći (engl. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups, IADPSG) je dalo nove preporuke za dijagnozu i klasifikaciju hiperglikemije u trudnoći koje obuhvataju rani „screening” za pregestacijski dijabetes i implementaciju oralnog glukoza tolerans testa sa 75g glukoze za dijagnozu trudničkog šećera (GDM-a)⁴¹.

U skladu sa ovim stavom su i preporuke Petog međunarodnog kongresa o gestacionom dijabetesu (The Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes) koje predlažu selektivni skrining baziran na proceni faktora rizika kod trudnica za nastanak GDM⁴². Prema IADPSG skrining GDM-a bi trebalo uraditi svim trudnicama bilo na osnovu anamnestičkih podataka, kliničkih faktora rizika ili biohemijskog skrininga testa (test opterećenja sa 50g glukoze)⁴¹. Mnogi drugi centri preporučuju univerzalni skrining, jer se smatra da u trudnoćama kod kojih se trudnički šećer (GDM) pravovremeno dijagnostikuje i primeni adekvatan monitoring i tretman, imaju manju incidencu maternalnog i fetalnog morbiditeta⁴³. U

vodičima izdatim od strane radne grupe za prevenciju bolesti Sjedinjenih Američkih država se navodi da ne postoje dovoljno čvrsti dokazi da skrining GDM-a poboljšanja maternalne i fetalne ishode kod trudnoća sa trudničkim šećerom, a da su dokazi vezani za univerzalni skrining insuficijentni da bi se on uvrstio u preporuke za rutinski postupak u trudnoći^{45, 46}.

U skriningu GDM-a važnu ulogu mogu imati ultrazvučni parametri glikemijske kontrole koji se mogu evaluirati pri redovnim ultrazvučnim pregledima, a na osnovu kojih se može posumnjati na GDM, pogotovu u slučajevima kada nije urađen skrining u očekivanom periodu (24-28.n.g.) iz bilo kojih razloga⁴⁷. Ultrazvučni parametri glikemijske kontrole koji mogu ukazati na GDM nastaju kao posledica hronične ili intermitentne postprandijalne hiperglikemije. U te svrhe mogu se evaluirati debljina i zrelost posteljice, količina plodove vode, debljina fetalnog subkutanog tkiva (eng. fetal adipous subcutaneous tissue, ASCT), obim fetalnog trbuha (eng. abdominal circumference, AC), dužina fetalne jetre (eng. fetal liver length, LL). Njihova dijagnostička validnost zavisi od gestacijske starosti, a oni se mogu koristiti i kao prediktori fetalne makrozomije⁴⁷.

1.1.2 Faktori rizika za nastanak trudničkog šećera

Prema preporukama ADA pacijentkinjama tokom prve posete lekaru treba da se uzmu anamnestički podaci o faktorima rizika za nastanak GDM-a⁴⁴. Smatra se da pacijentkinja ima visok rizik za nastanak GDM-a ukoliko ima jedan ili više faktora rizika za GDM u koje spadaju: gojaznost, GDM u prethodnoj trudnoći, glikozurija, intolerancija glukoze i pozitivna porodična

anamneza na T2DM kod bližih srodnika. Pacijentkinje sa niskim rizikom su one koje imaju sve od navedenih kriterijuma: starosna dob do 25 godina, normalna pregestacijska težina, nepripadnost etničkoj ili rasnoj grupi sa visokom prevalencom T2DM, odsustvo T2DM kod bližih srodnika, odsustvo poremećaja tolerancije glukoze i odsustvo neuspešnih ishoda prethodnih trudnoća. Pacijentkinja se svrstava u grupu umerenog rizika ukoliko ne ispunjava kriterijume za prethodne dve grupe. Kao dodatni mogući faktor rizika za nastanak GDM navodi se sindrom policističnih ovarijuma⁴⁶. Ukoliko pacijentkinja spada u visoko rizičnu grupu inicijalno testiranje treba da bude urađeno što je ranije moguće. Ukoliko rezultat bude negativan, pacijentkinja treba ponovo da se testira u periodu između 24. i 28. nedelje gestacije. Ukoliko pripada grupi umerenog rizika trudnicu treba testirati u periodu između 24. i 28. n.g. Nisko rizične trudnice prema preporukama ADA ne treba podvrgnuti skriningu za GDM⁴⁴. U primeni skrininga za GDM kod pacijentkinja sa faktorima rizika prema preporukama ADA postoje dva pristupa, jednokorakni pristup ("one step approach") i dvokorakni pristup („two step approach“). ADA i neke druge profesionalne organizacije zagovaraju „two step approach“. Ovaj postupak podrazumeva inicijalni skrining GDM-a pomoću GCT, odnosno O’Sullivan-ovog testa. On se izvodi bez obzira na period dana i vreme uzimanja poslednjeg obroka. Jedan sat nakon konzumiranja glukoze određuje se glikemija. Granične vrednosti testa (cut off values) od ≥ 7.8 mmol/L, odnosno ≥ 140 mg/dL, identifikuju 80% žena sa GDM. Ukoliko se primene niže granične vrednosti testa ≥ 7.2 mmol, odnosno ≥ 130 mg/dL, identifikuje se 90% žena sa GDM, ali to ima za posledicu veću

stopu lažno pozitivnih rezultata^{44, 48}. Obe vrednosti su prihvaćene kao patološke od strane ADA i American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)⁴⁹. Rezultati testa niži od graničnih ukazuju na verovatno odsustvo GDM-a, a vrednosti jednake ili veće od graničnih ukazuju na mogućnost postojanja GDM, što zahteva izvođenje OGTT-a, kao dijagnostičkog testa.

“One step approach“ podrazumeva izvođenje samo dijagnostičkog testa, OGTT-a, bez prethodnog O’Sullivan-ovog skrining testa. Vrednosti glukoze našte >7 mmol/L (126 mg/dL) i nasumično uzeta vrednost glikemije > 11.1 mmol/L (200 mg/dL) su kriterijumi za postavljanje dijagnoze diabetesa mellitusa (pregesacijskog), a ukoliko se potvrde ponovo sledećeg dana. Izvođenje OGTT-a nije neophodno ukoliko je glukoza našte ≥ 7 mmol/L (126 mg/dL) i tada je neophodno samo pratiti postprandijalne glikemije uz adekvatan režim ishrane i praćenje eventualnog gubitka ketona^{44, 48, 50}.

1.1.3 Dijagnostički kriterijumi za trudnički šećer

Oralni test tolerancije glukoze (OGTT) koji se najčešće koristi u USA je 3-hour 100g OGTT. Za izvođenje 3-hour 100g OGTT-a potrebna je priprema trudnice. Test se izvodi ujutro, pre toga savetuje se ne konzumiranje hrane preko noći (8-14h pred testiranje), zatim nerestriktivna dijeta najmanje 3 dana kao i nelimitirana fizička aktivnost. Ispitanica bi tokom testiranja trebala da sedi i da izbegava pušenje. Na isti način se izvode i ostali OGTT testovi. Prema preporukama ADA dijagnoza GDM se postavlja ukoliko dve ili

više dobijenih vrednosti glikemija budu jednake ili veće od preporučenih graničnih vrednosti, a one iznose: našte 5.3 mmol/L (95mg/dL), nakon jednog sata 10.0 mmol/L (180 mg/dL), nakon dva sata 8.6 mmol/L (155 mg/dL) i nakon tri sata 7.8 mmol/L (140 mg/dL)⁴⁴.

Preporuke ADA za dijagnozu trudničkog šećera (GDM) koriste takođe i dvosatni 75g OGTT sa istim vrednostima za našte, nakon 1h i nakon 2h i sa takođe neophodne dve ili više patološke vrednosti za postavljanje dijagnoze. Dijagnostički kriterijumi Svetske Zdravstvene Organizacije (engl. World Health Organization, WHO) za trudnički šećer se koriste u mnogim zemljama izvan Severne Amerike i baziraju se na izvođenju dvosatnog testa opterećenja sa 75g glukoze (OGTT). Dijagnoza GDM-a se postavlja ukoliko je vrednost glikemije našte veća od 7 mmol/L (126 mg/dL) ili ako je nakon dva sata veća od 7.8 mmol/L (≥ 140 mg/dL).

1.2 Fetalna makrozomija

1.2.1 Definicija fetalne makrozomije

Fetalna makrozomija (FM) se najčešće definiše kao težina deteta na rođenju preko 4000 g ili kao težina na rođenju iznad 90 percentila za datu gestacijsku starost nakon korekcije prema polu novorođenčeta i etničkoj pripadnosti. Prema drugim definicijama kao granična vrednost za makrozomiju navodi se i težina preko 4500 g. Pregledom radova iz različitih zemalja uočen je širok raspon prevalence FM (1-28%). Makrozomija

predstavlja jednu od glavnih karakteristika trudnoća komplikovanih dijabetesom.

1.2.2 Faktori rizika za nastanak fetalne makrozomije

Prisustvo pojedinih antenatalnih faktora rizika može biti predikcija makrozomije na rođenju. Identifikacija trudnica sa ovim faktorima rizika omogućava adekvatan monitoring i evaluaciju opterećenih trudnoća kako pre tako i posle porođaja. Pregestacijski i gestacijski diabetes mellitus predstavljaju najznačajniji faktor rizika za nastanak fetalne makrozomije. Brojne studije su pokazale povezanost između nivoa glikemije u krvi majke tokom trudnoće i makrozomije ploda, naročito kod trudnoća komplikovanih nekontrolisanim diabetesom. Smatra se da povećan rast ploda nastaje usled povišenih nivoa glukoze majke koja potom prelazi u krvotok fetusa povećavajući nivo nutrienata (glukoze) što sledstveno kod fetusa rezultuje povećanjem nivoa insulina, insulin-like faktora rasta, hormona rasta i drugih faktora rasta koji potom stimulišu rast ploda, sintezu glikogena i deponovanje masnog tkiva. Makrozomija fetusa dijabetičnih majki, za razliku od drugih vrsta makrozomije, nastaje na račun adipoziteta, organomegalije inzulin zavisnih tkiva (jetra i srce) i rasta mišićne mase. Kako makrozomični neonatusi majki sa dijabetesom imaju povećanje telesne mase na račun povećanja masnog tkiva, dolazi do sledstvenog povećanja ramenog pojasa ploda, kao i do smanjivanja odnosa obima glave prema obimu abdomena (HC/AC) u odnosu na makrozomične neonatuse nedijabetičnih majki^{51, 52}. Zato se makrozomični fetusi dijabetičnih majki antropometrijski razlikuju od

drugih fetusa velikih za datu gestacijsku starost (eng. large for gestational age, LGA)⁵³.

Gojaznost majke povećava verovatnoću nastanka makrozomije, a glavni razlog je taj što je gojaznost povezana sa intolerancijom glukoze i sledstvenim povećanjem serumskih nivoa glukoze. Gestaciona starost takođe utiče na pojavu makrozomije, jer je ona češća kod prolongiranih trudnoća (nakon 41.n.g.). Multiparitet, genetski faktori (krupnija konstitucija roditelja), preterano dobijanje na telesnoj masi tokom trudnoće, starost majke (što je majka starija to je verovatnoća veća), rađanje makrozomičnog ploda u prethodnoj trudnoći, kao i rasna i etnička pripadnost određenim grupama su takođe faktori rizika na koje treba obratiti pažnju. Međutim, od svih faktora rizika za makrozomiju, trudnički šećer i gojaznost su najznačajniji faktori. Međutim, i pored svih nabrojanih faktora, postoji relativno veliki broj slučajeva makrozomije gde nijedan od poznatih faktora rizika nije identifikovan. Gojaznost, porast telesne mase tokom trudnoće i maternalni nivo glikemije su faktori rizika na koje možemo uticati i koji možemo kontrolisati i time uticati na prevenciju makrozomije, što dodatno doprinosi unapređenju zdravlja majke i deteta tokom trudnoće i nakon porođaja.

1.2.3 Dijagnoza fetalne makrozomije

Definitivna dijagnoza fetalne makrozomije može biti postavljena samo merenjem telesne mase nakon porođaja, znači retrospektivno, s obzirom da

je klinička i ultrazvučna procena telesne mase u prenatalnom periodu ponekad nepouzdana i neprecizna⁵⁴. U cilju prenatalne dijagnostike fetalne makrozomije može se koristiti klinički i ultrazvučni pregled. U okviru kliničkog pregleda meri se visina fundusa porodilje i primenjuju su Leopoldovi hvatovi. Visina fundusa se meri od fundusa do pubične kosti i u trećem trimestru se očekuje da odgovara broju nedelja gestacije. Mnogi faktori mogu uticati na preciznost ovakvog načina dijagnostike. U njih spadaju debljina majke, količina plodove vode, količina urina u mokraćnoj bešici u momentu merenja visine fundusa, prisustvo tumefakcija u karlici (npr. postojanje mioma materice), položaj fetusa u materici, kao i mnogi drugi faktori. Opšte je pravilo da visina fundusa koja je za 3 do 4 cm veća od one očekivane za datu starost trudnoće u trećem trimestru zahteva dalju evaluaciju u cilju evaluacije fetalnog rasta. Brojni pokušaji su učinjeni u cilju poboljšanja preciznosti ultrazvučne procene telesne mase fetusa, a u okviru prenatalne evaluacije. U cilju procene EFBW danas se koriste brojne regresione formule u okviru softverske kalkulacije, a na osnovu merenja i korišćenja različitih fetalnih biometrijskih parametra kao što su abdominalna cirkumferencija (AC), obim glave (HC) i dužina femura (FL). Ultrazvučna merenja su preciznija pri proceni telesne težine kod manjih fetusa, dok sa porastom telesne mase fetusa ta preciznost se smanjuje. Predikcija FM može značajno uticati na donošenje odluka u akušerstvu, pre svega o načinu završavanja porođaja.

1.2.4 Komplikacije makrozomije fetusa

Fetalna makrozomija je povezana sa značajnim fetalnim i maternalnim morbiditetom. Maternalne komplikacije najčešće se odnose na sam porođaj. Prolongiran porođaj usled otežanog prolaska makrozomičnog ploda kroz porođajni kanal kao i neadekvatne karlične mere, utiču na češće instrumentalno završavanje vaginalnog porođaja (vakuum ekstraktorom i forcepsom) i primenu Carskog reza sa svim potencijalnim komplikacijama po majku i plod. Povrede mekog dela porođajnog kanala i posleporođajno krvarenje nakon porođaja makrozomičnog ploda su češće u odnosu na porođaje gde makrozomija ne postoji. U studiji Mulika i saradnika pokazano je da je postpartalno krvarenje znatno češće u majki sa plodom telesne mase na rođenju veće od 4500 g (javlja se u 3.1 % takvih trudnica) u odnosu na one čija su deca imala ispod 4000 g na rođenju (što se javlja u 1.5% tih majki⁵⁵. Rezultati studije su pokazali da kod trudnica sa prethodnim Carskim rezom ili operacijom na materici iz bilo kog razloga, vaginalni porođaj makrozomičnog ploda značajno povećava rizik od ruptуре uterusa na mestu prethodnog reza.

Pri vaginalnom porođaju makrozomične dece postoji povećan rizik za nastanak zastoja ramena ploda (engl. shoulder dystocia). To za sobom nosi česte porođajne traume ploda, kao što su oštećenja brahijalnog pleksusa, prelom klavikule i rebara ploda, a u najgorem slučaju dovodi do asfiksije i smrti ploda. Ovi rizici su direktno povezani sa telesnom masom na rođenju i značajno se povećavaju kod porođajne telesne mase veće od 4500g.

Makrozomični plodovi su takođe predisponirani za elektrolitne i metaboličke poremećaje neposredno po rođenju.

Fetalna makrozomija i dijabetes u trudnoći mogu imati i dugoročne posledice po majku i dete, koje se najčešće odnose na nastanak hroničnih metaboličkih poremećaja kod majke i deteta kao što su dijabetes tip 2, gojaznost i metabolički sindrom. Veliki broj trudnica sa dijagnostikovanim trudničkim šećerom završi trudnoću bez komplikacija i rode zdrave bebe, posebno kad se pridržavaju adekvatnog antidijabetskog higijensko-dijetetskog režima i održavaju zdravu telesnu težinu. Međutim, u pojedinim slučajevima gde ovaj metabolički poremećaj nije dijagnostikovano i gde nije na adekvatan način primenjen tretman za kontrolu maternalne glikemije mogu da nastanu različite fetalne i maternalne komplikacije, kako kratkoročne tako i dugoročne, a takođe se povećava verovatnoća za završavanje trudnoće Carskim rezom.

Od važnosti je praviti razliku između trudničkog šećera i preegzistirajućeg diabetesa mellitus-a s obzirom da prvi nema tako dramatične posledice tokom trudnoće i obično nestane nakon porođaja. Kod preegzistirajućeg diabetesa uticaj na razvoj komplikacija ima prethodno trajanje bolesti kao i kvalitet regulacije glikemije. Osim toga veliki broj žena sa prethodno nedijagnostikovanom diabetes mellitus-om tip (T2DM) bude pogrešno dijagnostikovano kao trudnički šećer (GDM)⁵¹.

Fetalne komplikacije mogu se podeliti na kratkoročne (perinatalne) i dugoročne koje se mogu manifestovati i nekoliko godina nakon porođaja.

Jedan od najčešćih i najozbiljnijih morbiditeta koji se javlja u trudnoćama komplikovanim GDM-om je makrozomija ploda⁵⁶. Ona se javlja u oko 20-30% novorođenčadi majki sa GDM-om⁵⁷. Maternalni faktori najodgovorniji za porast incidence makrozomije su hiperglikemija⁵⁷, povišen body mass index (BMI), starija dob trudnice i multiparitet⁵⁸. Makrozomija ploda povećava rizik akušerskih komplikacija, kao što je zastoj ramena, koji se može komplikovati porođajnim traumama ploda, kao što je fraktura kostiju, paraliza pleksusa brahijalisa i asfiksija ploda.

Respiratorni distres sindrom (RDS) novorođenčeta ima značajno veću incidencu kod trudnoća komplikovanih trudničkim šećerom, nego što je to slučaj u opštoj populaciji trudnica⁵⁶. RDS se kod ovakvih trudnica javlja čak i u terminskim trudnoćama, za razliku od nekomplikovanih trudnoća, gde se uglavnom javlja kod prevremeno rođene dece, a usled nedovoljnog stvaranja surfaktanta i strukturne nezrelosti fetalnih pluća. Iako svi razlozi nastanka RDS-a kod trudnica sa GDM-om nisu u potpunosti poznati, ono što se zna je da hiperglikemija odlaže sazrevanje fetalnih pluća⁵⁹.

Stavovi o povezanosti perinatalnog mortaliteta i GDM-a su kontroverzni. Dok su ranija istraživanja pokazala da je incidenca perinatalnog mortaliteta veća kod majki sa^{60, 61}, novije studije ukazuju da ta razlika nije značajna, što se pripisuje unapređenom antepartalnom monitoringu fetusa, adekvatnim higijensko- dijetetskim merama i primeni insulinske terapije u indikovanim slučajevima⁶². Najčešći metabolički poremećaji kod ploda su hipoglikemija, hipokalcemija, hiperbilirubinemija i policitemija^{63, 64}. Neonatalna hipoglikemija može nastati već nekoliko sati

nakon porođaja usled fetalne hiperinsulinemije koja u trudnoći nastaje kao odgovor na maternalnu hiperglikemiju. Neonatalna hipoglikemija može izazvati konvulzije⁶⁵. Incidenca hipokalcemije je povećana kod neonatusa majki sa GDM-om, a serumski kalcijum je obično najniži tokom drugog i trećeg dana nakon porođaja⁶⁶. Učestalost neonatalne hiperbilirubinemije je takođe povećana u trudnoćama komplikovanim GDM-om i klinički se manifestuje u vidu žutice. Povećana incidenca policitemije kod neonatusa majki sa GMD-om je verovatno posledica hronične fetalne hipoksije, usled čega dolazi do povećane sinteze eritropoetina, zaduženog za stimulisanje stvaranja eritorcita.

Novije studije pokazuju da izloženost hiperglikemiji tokom trudnoće može biti faktor rizika za nastanak dugoročnih komplikacija kod deteta kasnije tokom života. Neonatusi majki sa GDM-om su izloženi povećanom riziku za nastanak gojaznosti i metaboličkog sindroma iako nisu više izloženi uslovima povišenih nivoa glukoze⁶⁵. Vohr i saradnici smatraju da je rizik za nastanak metaboličkog sindroma ili gojaznosti kod ovih nenotusa udvostručen u odnosu na decu nedijabetičnih majki⁶⁷. Isti autori su u svojoj studiji zaključili da je razvoj metaboličkog sindroma kod dece povezan sa maternalnim GDM-om, maternalnom glikemijom u trećem trimestru, maternalnom gojaznošću, neonatalnom makrozomijom i gojaznošću tokom detinjstva.

Kod majki sa GDM-om češće su hipertenzivne bolesti kao što su hipertenzija indukovana trudnoćom, preeklampsija i eklampsija. Hipertenzija može biti povezana sa insulinskom rezistencijom, prema tome jedna od mera

treba da bude poboljšavanje insulinske senzitivnosti. Yogev i saradnici su u svojoj studiji zaključili da je učestalost preeklampsije povezana sa nivoom glikemijske kontrole kao i pregestacijskim BMI dijabetičnih majki⁶⁸. Takođe kod dijabetičnih majki češća je incidenca preterminskih porođaja kao i češće završavanje porođaja Carskim rezom. Trudnoća komplikovana GDM-om predstavlja i predispoziciju za kasnije oboljevanje od kardiovaskularnih bolesti. Pored ovoga treba imati na umu da kod žena koje imaju pregestacijski diabetes može doći do pogoršanja kliničke slike i nalaza u sklopu dijabetične retinopatije i nefropatije.

Kao dugoročna komplikacija utvrđeno je da trudnice sa GDM-om imaju povećan rizik da kasnije tokom života obole od diabetesa mellitus-a tip II kao i da razviju metabolički sindrom. Prema O'Sullivan-u verovatnoća da se razvije diabetes tip II u narednih 20 godina kod ovih trudnica je oko 50%⁶⁹. Iz svega navedenog od važnosti je da ove žene budu podvrgnute postpartalnom praćenju. Ukoliko se tokom trudnoće razvije hiperglikemija našte, onda se povećava verovatnoća da diabetes perzistira i postpartalno⁷⁰.

Veliki broj istraživanja je pokazao da se rizik za nastajanje kako fetalnih tako i maternalih komplikacija značajno smanjuje ukoliko se bolest na vreme dijagnostikuje i ukoliko se primene adekvatne terapijske mere koje su uglavnom usmerene ka održavanju nivoa glikemije u okvirima referentnih vrednosti. Ne postoji definisana granična vrednost glikemije koja bi ukazivala na nastanak ovih komplikacija, tako da su mere usmerene da se vrednosti održavaju ispod ili što približnije predloženim referentnim vrednostima.

2. CILJEVI DISERTACIJE

1. Ispitati validnost ultrazvučnih markera (baziranih na otkrivanju određenih ultrazvučnih karakteristika) u otkrivanju trudničkog šećera i makrozomije ploda.

2. Odrediti cut-off vrednosti ultrazvučnih markera za otkrivanje trudničkog šećera i makrozomije ploda, te ispitati njihovu validnost u otkrivanju trudničkog šećera i makrozomije ploda.

3. MATERIJAL I METODOLOGIJA

Ova prospektivna kohortna studija izvedena je u Bolnici za ginekologiju i akušerstvo Kliničko-bolničkog centra „Zemun“- Beograd i u Institutu za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije, a u periodu od januara 2012. godine do oktobra 2013. godine.

Studija je obuhvatila 528 žena, jer se uzela u obzir i mogućnost postojanja nedostajućih podataka od 10%. Studijska populacija obuhvatila je trudnice upućene na redovan ultrazvučni pregled u 23. nedelji gestacije (n.g.). Nakon davanja informišućeg pristanka, uzeti su osnovni demografski podaci, a potom medicinska i akušerska anamneza. Zatim je urađen kompletan ultrazvučni pregled, koji je podrazumevao i merenje ultrazvučnih parametara glikemijske kontrole: abdominalne cirkumference (AC), fetalnog potkožnog masnog tkiva (ASCT) i količine plodove vode (amniotic fluid index, AFI). Ultrazvučni pregledi obavljeni sa varijabilnom konveksnom sondom od 2-6 Hz ultrazvucnog aparata Xsario SSA-660A (Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan) ili sa varijabilnom konveksnom sondom C2-61C (2-6 Hz) ultrazvučnog aparata Accuvix V 10 (Medison Seoul Korea). Merenje AC, ASCT i AFI je obavljeno korišćenjem standardnih tehnika^{25, 41, 71, 72, 73}. Sagitalni ili koronalni presek fetalnog abdomena korišćen je za merenje fetalne jetre. Dužina fetalne jetre (LL) merena je od desne hemidijafragme do vrha desnog režnja. Merenja ASCT su izvršena od unutrašnjeg do spoljašnjeg aspekta ehogenog potkožnog masnog tkiva, koje okružuje abdomen na nivou bubrega.

U odabiru pacijentkinja za uključivanje u studiju ispoštovani su odgovarajući inkluzioni kriterijumi.

Inkluzioni kriterijumi su bili:

1. monofetalna vitalna trudnoća;
2. starost gestacije od 23 nedelje;
3. prisustvo najmanje jednog faktora rizika za trudnički šećer, a u koje spadaju BMI trudnice veći od 30, multiparitet, životna dob veća od 35 godina, dete porođajne telesne mase veće od 4000 grama u nekom od prethodnih trudnoća, sindrom policističnih jajnika, dijabetesa kod rođaka prvog kolena.

Iz studije su isključene trudnice sa pregestacijskim dijabetesom, hipertenzivnim sindromom u trudnoći, kongenitalnim anomalijama fetusa i intrauterinom smrtni ploda.

Najranije 7 dana nakon inicijalnog ultrazvučnog pregleda u 23. nedelji trudnoće ispitanice su podvrgnute oralnom testu opterećenja sa 100 g glukoze (OGTT), kao „zlatnom“ dijagnostičkom standardu za otkrivanje trudničkog šećera. Pri izvođenju OGTT-a primenjivan je standardni protokol, test se izvodi posle uzdržavanja od uzimanja hrane u roku od 12 sati, a testu predhode 3 dana uobičajenih obroka i fizičke aktivnosti. Prvo se određuje glikemija našte, pacijent zatim konzumira rastvor sa 100 g. glukoze, a potom se tri puta, na svakih sat vremena, određivale vrednosti glikemije u kapilarnoj venskoj krvi. Glikemija je određivana oxidase metodom GOD-PAP (Synchron Systems; Beckman-Coulter Instruments, Brea, CA). Ispitanice su konzumirale rashlađeni glukozni rastvor, a da bi smanjili neželjena dejstva OGTT-a, kao što su mučnina, povraćanje i abdominalna distenzija⁷⁴. Za

postavljanje dijagnoze trudničkog šećera korišćeni su kriterijumi American Diabetes Association⁷⁵, a na osnovu 2 patološke vrednosti OGTT-a.

Nakon urađenog OGTT-a, ispitanicama su obavljani ultrazvučni pregledi u 28. nedelji, 32. nedelji i 36. nedelji trudnoće. Ultrazvučni pregledi su obavljani na identičan način kao i inicijalni pregled u 23. nedelji gestacije, a lekari koji su obavljali preglede nisu imali uvid u rezultate urađenog OGTT-a.

Svim ispitanicama je izmerena telesna masa ploda na porođaju i utvrđeno da li se radi o makrozomiji ploda ili ne. Analizirane su one trudnice kojima su obavljani svi predviđeni ultrazvučni pregledi po studijskom protokolu i koje su se porodile nakon 36. n.g. u ustanovama u kojima je istraživanje obavljeno.

Izvođenje studije je odobreno od strane Etičkog komiteta Kliničko bolničkog centra "Zemun"- Beograd, pod brojem 1636 i Etičkog Komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu, pod brojem 24/I-4.

Statistička analiza

Statistička metodologija

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

raspodele, kao i Hi kvadrat test i Fišer-ov test tačne verovatnoće u zavisnosti od numeričkih ograničenja.

Procena validnosti. Za obradu podataka disertacije ROC analiza je urađena za svaki ultrazvučni parametar radi evaluacije njegove prediktivne vrednosti vezane za pojavu makrozomije i trudničkog šećera (GDM). Za pojedinačne vrednosti ultrazvučnih parametara (kriterijume ROC analize), izračunata je senzitivnost, specifičnost, kao i pozitivni i negativni faktor verovatnoće (likelihood ratio test). Sposobnost predloženog ultrazvučnog skora da diskriminiše između pacijenata sa i bez makrozomije i GDM-a procenjena je izračunavanjem površine ispod ROC krive.

Za ROC analizu korišćen je MedCalc softver (Ostend, Belgija). Korelaciona analiza je urađena u SPSS programu (SPCC Inc. Chicago, IL), korišćenjem Spearmanovog R koeficijenta. Vrednost $p < 0,05$ smatrana je statistički signifikantnom. Dakle ROC kriva u smislu prediktivne vrednosti ultrazvučnih parametara u dijagnozi GDM-a, i korelacije.

Proračun veličine uzorka

Proračunata veličina uzorka na osnovu očekivane senzitivnosti ultrazvučnih parametara (tačkasta procena) u odnosu na zlatni standard (OGTT) od $\geq 80\%$, preciznost od 6% i alfa grešku od 0,05 je 153 ispitanice.

4. REZULTATI

4.1 Karakteristike studijske populacije

Ova doktorska disertacija je rađena u periodu od januara 2012. do oktobra 2013. godine u Bolnici za ginekologiju i akušerstvo Kliničko-bolničkog centra "Zemun"- Beograd i u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog Centra Srbije. Ukupno je učestvovalo 528 trudnica koje su ispunjavale inkluzione kriterijume vezane za jedноплодност trudnoće, gestacionu starost veću od 23 nedelje, kao i najmanje jedan od navedenih faktora rizika za šećernu bolest u trudnoći. To praktično znači da su neke ispitanice imale jedan, a ostale dva ili više faktora rizika. Trudnice su podrobno informisane o studijskom protokolu u pisanoj formi, a nakon toga imale su priliku da u slučaju dodatnih informacija ili eventualnih nedoumica porazgovaraju sa članovima studijskog tima lekara. Nakon dobijenih informacija pacijentkinje su dale pisani pristanak za učestvovanje u studiji. Tek nakon završenog informativnog dela bile su podvrgnute ultrazvučnom pregledu.

Vremenski interval između ultrazvučnog pregleda i testa oralnog opterećenja sa 100g glukoze, koji je nakon njega usledio, bio je najmanje nedelju dana a najviše četiri nedelje. Lekari koji su obavljali ultrazvučne preglede nisu imali uvid u rezultate OGTT-a. Određeni broj ispitanica nije završio svoje učešće u studiji iz nekoliko razloga. Kod 10 ispitanica trudnoća je završena preveremenim porođajem, kod 2 ispitanice je došlo do iznenadne intrauterine smrti ploda, a kod 8 ispitanica nisu prikupljeni svi potrebni

podaci (5 je porođeno u drugim ustanovama, a nismo dobili podatke o ishodu porođaja i telesnoj masi ploda na rođenju, a kod 6 ispitanica ultrazvučni pregledi nisu obavljani u svim predviđenim vremenskim intervalima, odnosno u odgovarajućim gestacijskim starostima. Tako je na kraju studije bilo 3.8 % nedostajućih podataka, te oni nisu uključeni u dalju statističku analizu. Karakteristike studijske populacije su prikazane u tabeli broj 1.

Tabela br. 1. Karakteristike studijske populacije

Varijable	N	%
Prvorotka	216	42.5
Drugorotka	227	44.7
Trećerotka	47	9.3
Višerotka	18	3.5
Osnovno obrazovanje	69	13.6
Srednja stručna sprema	330	65
Visoka stručna sprema	109	21.4

Statistički značajne razlike u demografskim karakteristikama između trudnica kod kojih je postavljena dijagnoza trudničkog šećera (GDM-a) i makrozomije u odnosu na one u koje nisu imale ove patološke entitete nisu nađene.

Prevalenca gestacionog dijabetesa u studijskoj populaciji iznosila je 21.1 %, dok je prevalenca makrozomije iznosila je 14.8 %.

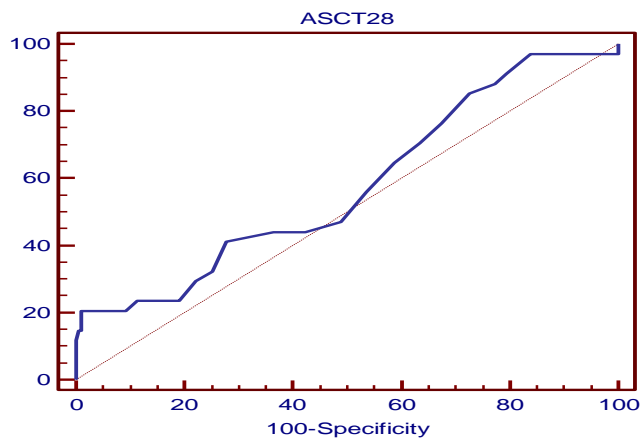
4.2 Otkrivanje trudničkog šećera korišćenjem prisustva ultrazvučnih parametara

4.2.1 Dijagnostičke mogućnosti merenja fetalnog potkožnog masnog tkiva

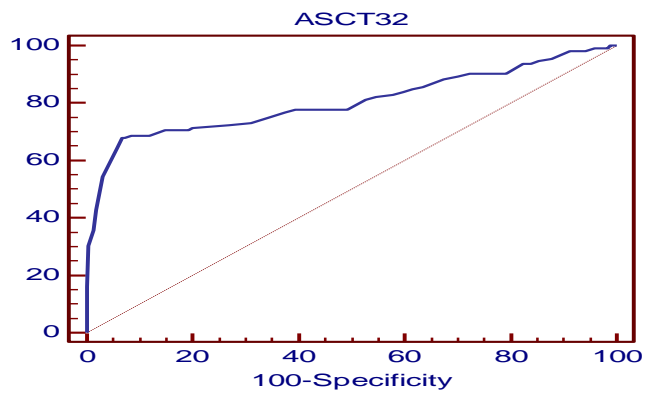
Dijagnostičke performance ASCT u detekciji GDM na osnovu ROC analize u 28. n.g. su demonstrirane u grafikonu broj 1. ROC analiza je izdvojila vrednost ASCT-a od 3,8mm kao cut-off vrednost sa površinom ispod ROC krive $0,577 \pm 0,0548$ u intervalu poverenja (CI) od 0,51-0,64, $p=0,1590$. Senzitivnost (Sn) ove vrednosti u detekciji GDM-a u 28.n.g. iznosi 55,8%, specifičnost (Sp) 46,39%, pozitivni odnos verodostojnosti (PLR) i negativni odnos verodostojnosti (NLR) iznosili 1.04 i 0.95.

Evaluacija dijagnostičke tačnosti ASCT u detekciji GDM u 32.n.g. su prikazane u grafikonu broj 2. Površina ispod ROC krive iznosi 0.804 ± 0.0290 (CI u rasponu 0.767-0.838), sa visokom statističkom značajnošću ($p < 0.0001$). ROC analiza prikazala je kao cut-off vrednost u 32.n.g. ASCT od 6.3mm, a koja rezultuje sa Sn od 73.21%, Sp od 68.94%, PLR od 2.36 i NLR od 0.39.

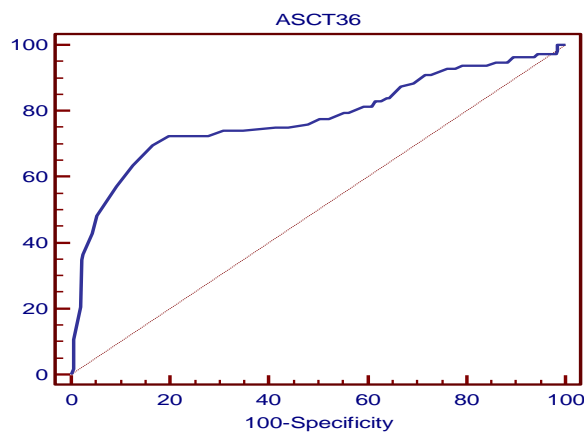
Dijagnostičke performance ASCT u detekciji GDM u 36.n.g. su demonstrirane u grafikonu broj 3. Površina ispod ROC krive iznosi 0.778 ± 0.0293 (CI od 0.739 – 0.813), sa visokom statističkom značajnošću ($p < 0.0001$). Cut-off vrednost ASCT od 7.8mm rezultuje sa Sp od 74.11%, Sn od 69.19%, PLR od 2.41 i NLR od 0.37.



Grafikon broj 1. Sposobnost ASCT u 28. n.g. da razlikuje zdrave trudnice od onih sa GDM



Grafikon broj 2. Sposobnost ASCT u 32. n.g. da razlikuje zdrave trudnice od onih sa GDM



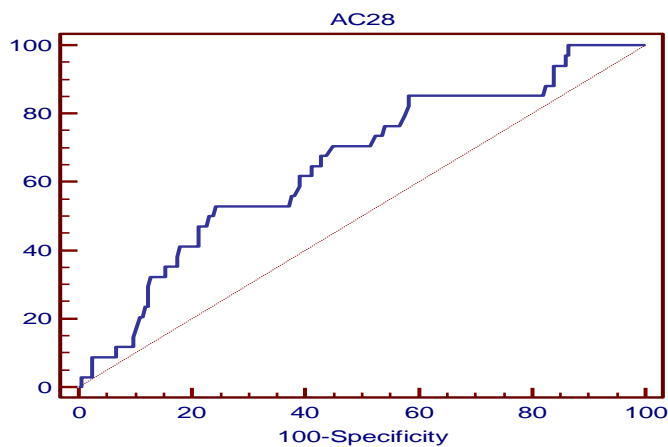
Grafikon broj 3. Sposobnost ASCT u 36. n.g. da razlikuje zdrave trudnice od onih sa GDM

4.2.2 Dijagnostičke mogućnosti merenja obima stomaka fetusa

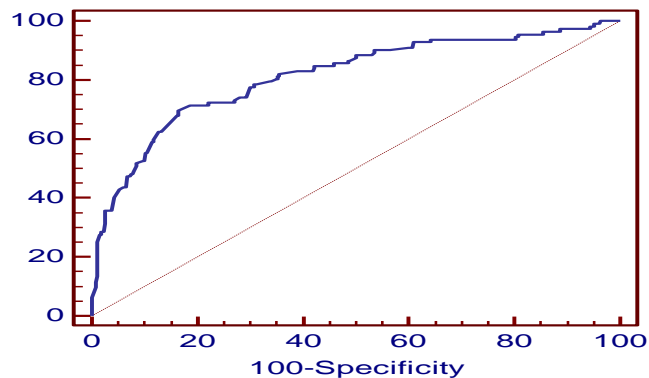
Ispitivanje dijagnostičke tačnosti AC u detekciji GDM u 28.n.g. su prikazane u grafikonu broj 4. Površina ispod ROC krive iznosi 0.654 ± 0.0508 (CI od 0.588- 0.715), $p=0.0025$. Za graničnu vrednost AC od 242.6mm, postignuta Sn iznosi 61.76%, Sp 60.82%, PLR 1.58 i NLR od 0.63.

Dijagnostičke performanse AC u detekciji GDM u 32.n.g. su demonstrirane u grafikonu broj 5. Površina ispod ROC krive iznosi 0.813 ± 0.0250 (CI od 0.777- 0.846), $p<0.0001$. Granična vrednost AC od 294mm rezultuje sa Sn od 73.21%, Sp od 72.98%, PLR od 2.71 i NLR od 0.37.

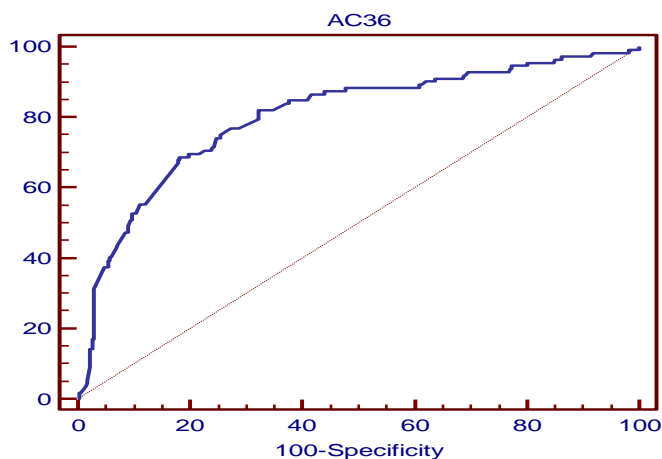
Dijagnostička tačnost AC u detekciji GDM u 36.n.g. prikazana je u grafikonu broj 6. Površina ispod ROC krive iznosi 0.802 ± 0.0253 (CI 0.765–0.836), $p < 0.0001$. Cut-off za AC od 331mm ima Sp od 75.00%, Sn od 74.49%, PLR od 2.94 i NLR od 0.34.



Grafikon broj 4. Sposobnost AC u 28. n.g. da razlikuje zdrave trudnice od onih sa GDM



Grafikon broj 5. Sposobnost AC u 32. n.g. da razlikuje zdrave trudnice od onih sa GDM



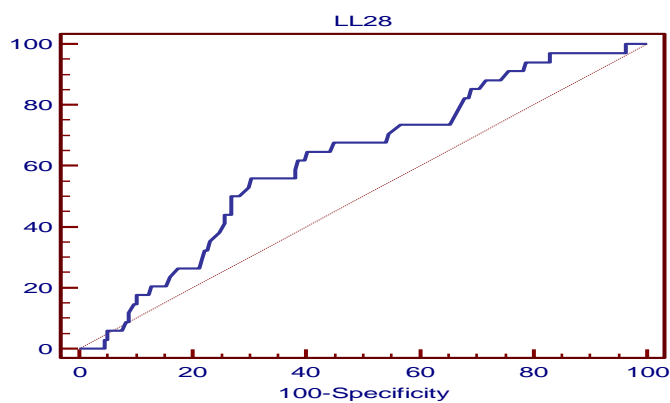
Grafikon broj 6. Sposobnost AC u 36. n.g. da razlikuje zdrave trudnice od onih sa GDM

4.2.3 Dijagnostičke mogućnosti merenja fetalne jetre

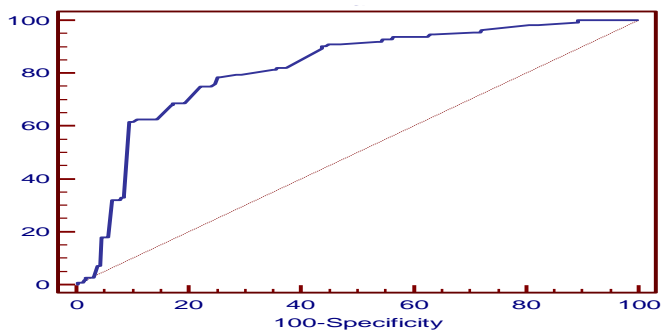
Dijagnostičke performanse LL u detekciji GDM u 28.n.g. su prikazane u grafikonu broj 7. Površina ispod ROC krive je 0.621 ± 0.0497 (Ci 0.554- 0.684), $p = 0.0152$. Idealna granična vrednost LL u ovoj starosti gestacije određena je 40.5mm, a koja ima Sn od 61.76%, Sp od 61.34%, PLR od 1.60 i NLR od 0.62.

Dijagnostička tačnost LL u otkrivanju GDM u 32.n.g. je prikazana ROC krivom na grafikonu broj 8. Površina ispod ROC krive je 0.815 ± 0.0222 (95% CI 0.779-0.848), sa visokom statističkom značajnošću dobijenog rezultata ($p < 0.0001$). Za LL od 47.1mm, a koju je ROC analiza pokazala kao idealnu graničnu vrednost u detekciji trudničkog šećera, postignuta Sn je 78.57%, Sp je 74.75%, dok su PLR 3.11, a NLR je 0.29.

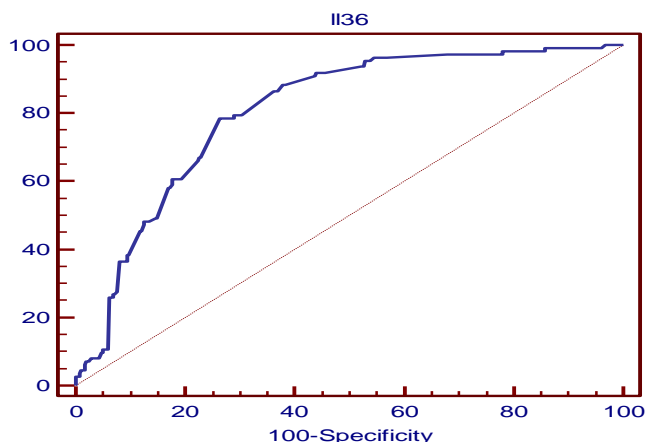
Dijagnostičke performanse LL u detekciji GDM u 36.n.g. su prikazane u grafikonu broj 9. prikazan rezultat ROC analize površina ispod krive iznosila AUC 0.805 ± 0.0213 Ci od $0.768 = 0.839$ $p < 0.0001$ za LL > 52.9 Sp 78.57 Sn 73.48 +LR=2.96 -LR=0.29



Grafikon broj 7. Sposobnost LL u 28. n.g. da razlikuje zdrave trudnice od onih sa GDM



Grafikon broj 8. Sposobnost LL u 32. n.g. da razlikuje zdrave trudnice od onih sa GDM



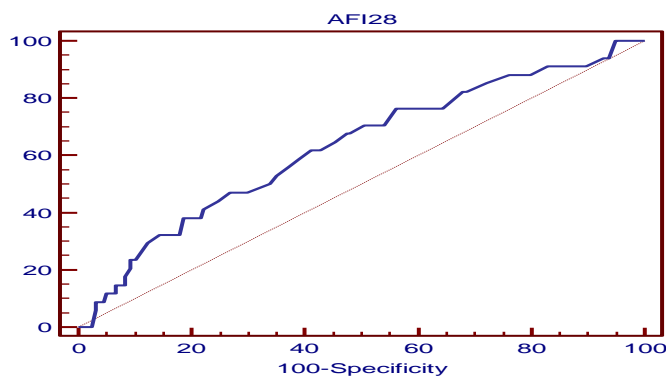
Grafikon broj 9. Sposobnost LL u 36. n.g. da razlikuje zdrave trudnice od onih sa GDM

4.2.4. Dijagnostičke mogućnosti merenja indeksa plodove tečnosti

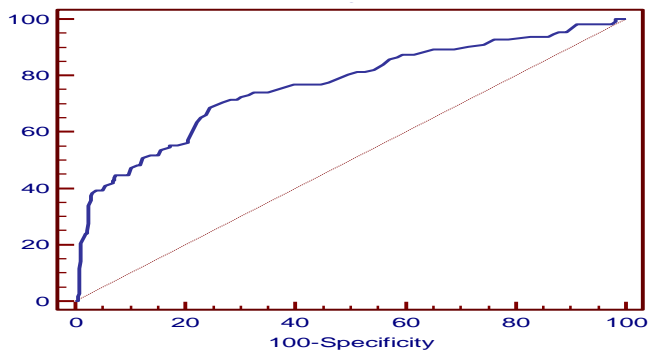
Dijagnostička tačnost AFI u otkrivanju GDM-a u 28.n.g. je demonstrirana grafikonom broj 10. Površina ispod ROC krive je 0.629 ± 0.0533 (CI od 0.563- 0.692), $p= 0.0151$. Granična AFI vrednost od 144mm nosi u detekciji GDM-a Sn od 61.76%, Sp od 58.76%, PLR od 1.50 i NLR od 0.65.

Dijagnostičke performanse AFI u detekciji GDM-a u 32.n.g. su prikazane u grafikonu broj 11. Površina ispod ROC krive je 0.763 ± 0.0279 (CI od 0.724 - 0.799), $p < 0.0001$. Za graničnu vrednost AFI od 149mm, u otkrivanju GDM-a AFI ima Sn od 71.43%, Sp od 70.45%, PLR od 2.42 i NLR od 0.41.

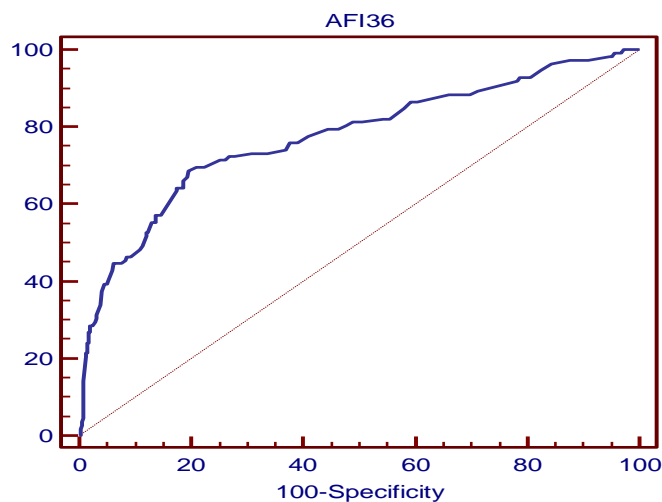
Dijagnostička tačnost AFI u detekciji GDM u 36.n.g. je prikazana grafikonom broj 12. Površina ispod ROC krive je 0.774 ± 0.0277 (CI 0.735-0.810), $p < 0.0001$. AFI vrednost od 144 mm kao cut-off nosi Sp od 73.21%, Sn od 69.19%, PLR od 2.38 i NLR od 0.39.



Grafikon broj 10. Sposobnost AFI u 28. n.g. da razlikuje zdrave trudnice od onih sa GDM



Grafikon broj 11. Sposobnost AFI u 32. n.g. da razlikuje zdrave trudnice od onih sa GDM



Grafikon broj 12. Sposobnost AFI u 36. n.g. da razlikuje zdrave trudnice od onih sa GDM

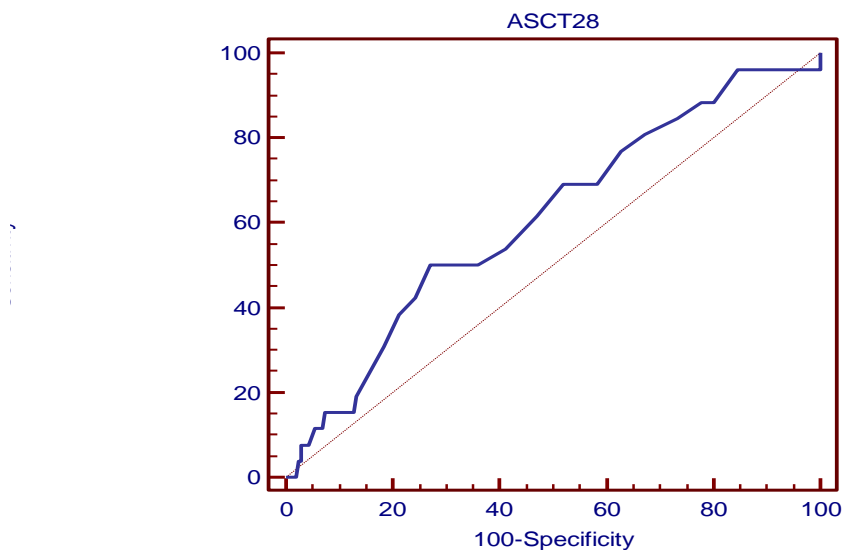
4.3 Otkrivanje makrozomije ploda merenjem ultrazvučnih parametara

4.3.1 Dijagnostičke mogućnosti merenja fetalnog potkožnog masnog tkiva

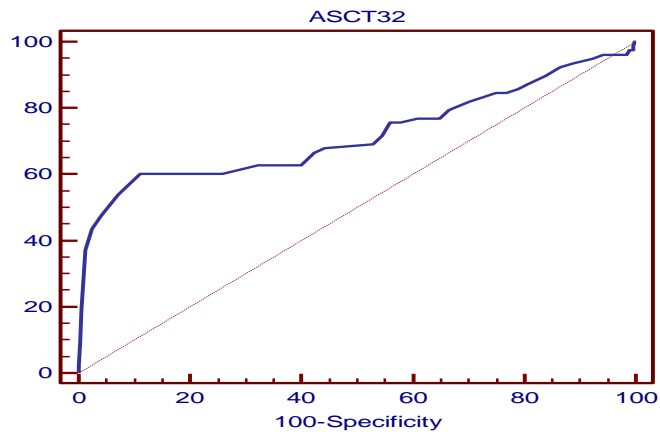
Dijagnostičke performanse ASCT u detekciji makrozomije u 28.n.g. su demonstrirane grafikonom broj 13. Površina ispod ROC krive iznosi 0.610 ± 0.0591 (CI od 0.543 – 0.673), $p=0.0635$. Za cut-off vrednost ASCT od 3.9mm, Sn iznosi 61.54%, Sp 52.97%, dok su PLR 1.31 i NLR 0.73.

Dijagnostičke performanse ASCT u detekciji makrozomije u 32.n.g. su pokazane u grafikonu broj 14. Površina ispod ROC krive iznosila je 0.718 ± 0.0397 u intervalu poverenja od 0.677 do 0,757, sa viskom statističkom značajnošću ($p < 0.0001$). Za cut-off ASCT od 6.2mm u 32.n.g. postignuta je Sn od 62.82%, Sp od 60.00%, dok je PLR 1.57, a NLR 0.62.

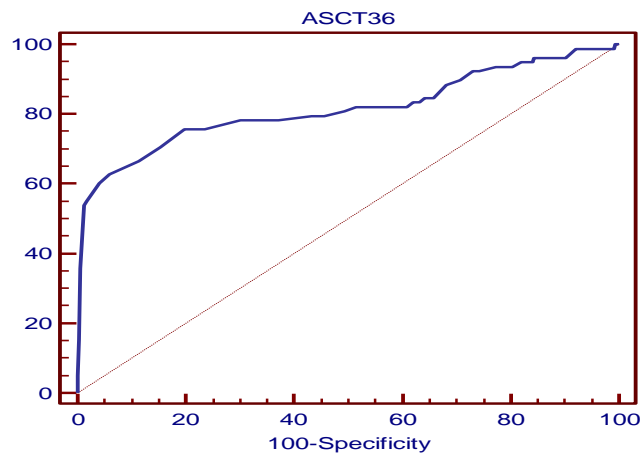
Tačnost ASCT-a u dijagnostici makrozomije u 36.n.g. je prikazana grafikonom broj 15. Površina ispod ROC krive je 0.815 ± 0.0336 (CI 0.779-0.848, $p < 0.0001$). Za graničnu vrednost ASCT od 7.9mm, Sn je 78.21%, Sp 69.77%, PLR je 2.59, dok je NLR 0.31.



Grafikon broj 13. Sposobnost ASCT u 28. n.g. da razlikuje trudnice sa makrozomičnim plodom od onih sa nemakrozomičnim plodom



Grafikon broj 14. Sposobnost ASCT u 32. n.g. da razlikuje trudnice sa makrozomičnim plodom od onih sa nemakrozomičnim plodom



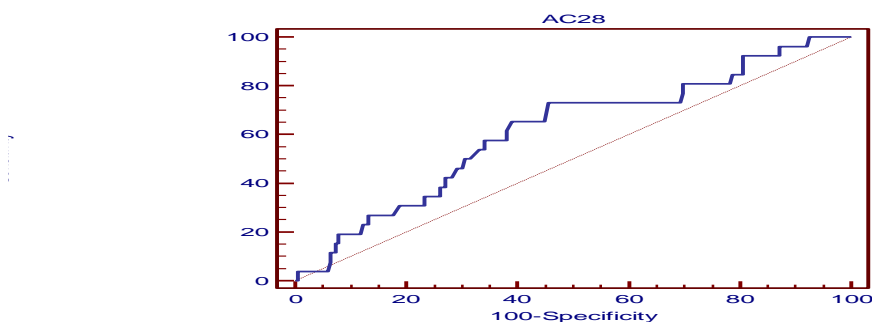
Grafikon broj 15. Sposobnost ASCT u 36. n.g. da razlikuje trudnice sa makrozomičnim plodom od onih sa nemakrozomičnim plodom

4.3.2 Dijagnostičke mogućnosti merenja obima stomaka fetusa

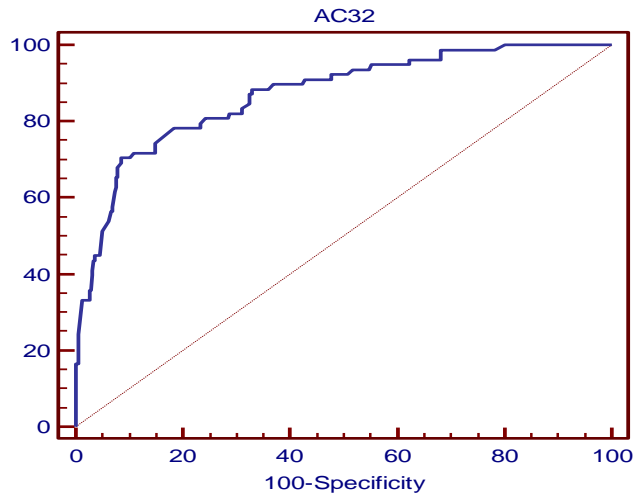
Prikaz odnosa senzitivnosti i specifičnosti za AC u detekciji makrozomije u 28.n.g. dat je grafikonom broj 16. Površina ispod ROC krive je 0.615 ± 0.0594 (CI 0.549-0.679), $p=0.0527$. Vrednost praga za AC u 28.n.g. od 242.7 mm daje Sn od 65.38%, Sp od 60.89%, dok su PLR 1.67 i NLR 0.57.

Dijagnostičke performanse AC u detekciji makrozomije u 32.n.g. su prikazane grafikonom broj 17. Površina ispod ROC krive je 0.870 ± 0.0226 u interval poverenja od 0.838 do 0.898, sa visokom statističkom značajnošću ($p < 0.0001$). Cut-off vrednost AC u ovom period gestacije od 298.4mm ima Sn od 78.21%, Sp od 78.14%, PLR od 3.58 i NLR od 0.28.

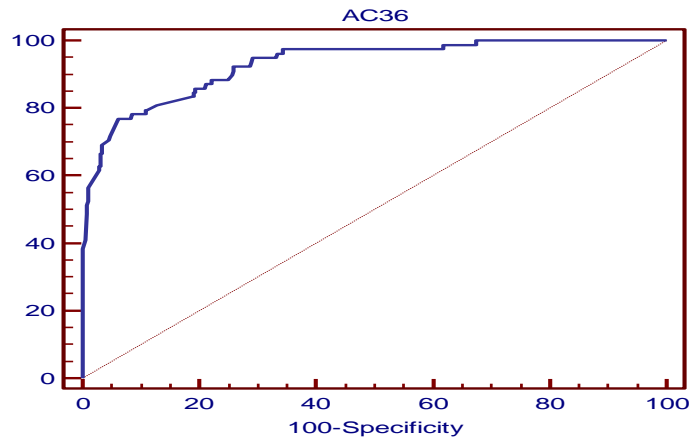
Sveukupna mera dijagnostičke korisnosti AC u dijagnostici makrozomije u 36n.g. prikazana je u grafikonu broj 18. Površina ispod ROC krive iznosi 0.929 ± 0.0157 (CI 0.903-0.950), $p < 0.0001$. Za cut-off AC od 339.7mm, postignuta Sn je 83.33%, Sp 81.16%, PLR je 4.42 i NLR je 0.021.



Grafikon broj 16. Spособnost AC u 28. n.g. da razlikuje trudnice sa makrozomičnim plodom od onih sa nemakrozomičnim plodom



Grafikon broj 17. Sposobnost AC u 32. n.g. da razlikuje trudnice sa makrozomičnim plodom od onih sa nemakrozomičnim plodom

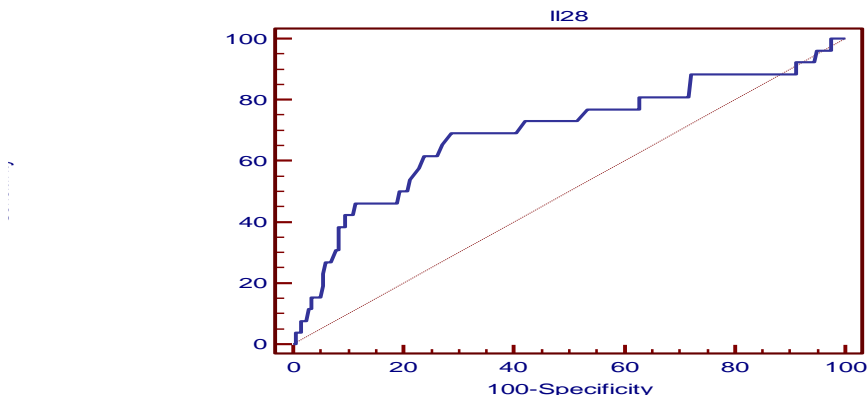


Grafikon broj 18. Sposobnost AC u 36. n.g. da razlikuje trudnice sa makrozomičnim plodom od onih sa nemakrozomičnim plodom

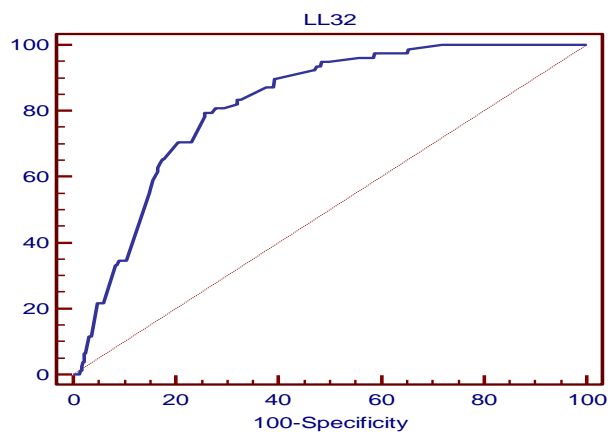
4.3.3 Dijagnostičke mogućnosti merenja fetalne jetre

Dijagnostičke performanse LL u detekciji makrozomije u 28.n.g. su prikazane grafikonom broj 19. Površina ispod ROC krive je 0.695 ± 0.0642 u 95% CI od 0.631–0.754, $p=0.0024$. Za graničnu vrednost LL od 41mm u 28.n.g., dijagnostička tačnost ovog parametra u detekciji makrozomije se karakteriše sa Sn od 69.23%, Sp od 68.32%, PLRod 2.19 i NLR od 0.45.

Dijagnostičke performanse LL u detekciji makrozomije u 32.n.g. su prikazane grafikom broj 20. U ovoj nedelji gestacije površina ispod ROC krive je 0.819 ± 0.0216 (CI od 0.783-0.852, $p<0.0001$), a za cut-off vrednost LL od 47.8mm, Sn iznosi 79.49%, Sp 74.19%, dok su PLR 3.08, a NLR 0.28.

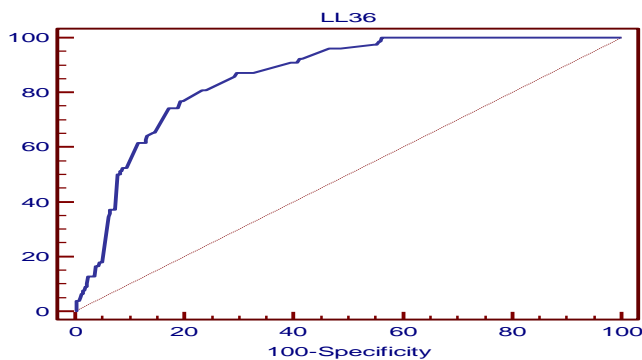


Grafikon broj 19. Spособnost LL u 28. n.g. da razlikuje trudnice sa makrozomičnim plodom od onih sa nemakrozomičnim plodom



Grafikon broj 20. Spособnost LL u 32. n.g. da razlikuje trudnice sa makrozomičnim plodom od onih sa nemakrozomičnim plodom

Dijagnostičke performanse LL u detekciji makrozomije u 36 n.g. su demonstrirane u grafikonu broj 21. Površina ispod ROC krive je 0.856 ± 0.0192 (CI 0.823–0.886, $p < 0.0001$). U detekciji makrozomije u 36. n.g. vrednosti $LL > 53.4\text{mm}$ imaju Sn od 80.77%, Sp od 76.74%, PLR od 3.47 i NLR od 0.25.

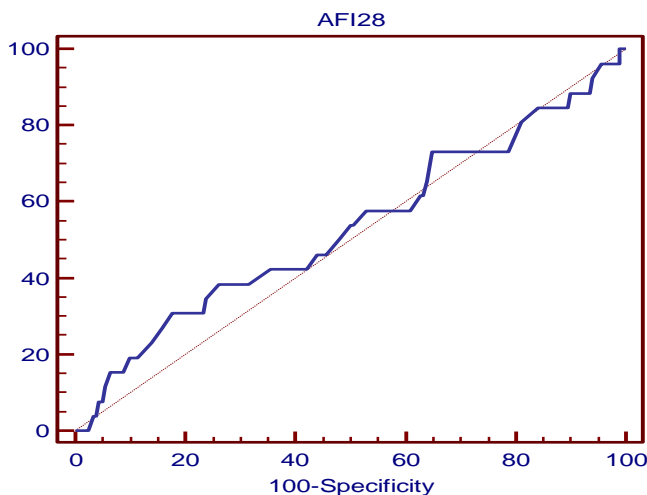


Grafikon broj 21. Spособnost LL u 36. n.g. da razlikuje trudnice sa makrozomičnim plodom od onih sa nemakrozomičnim plodom

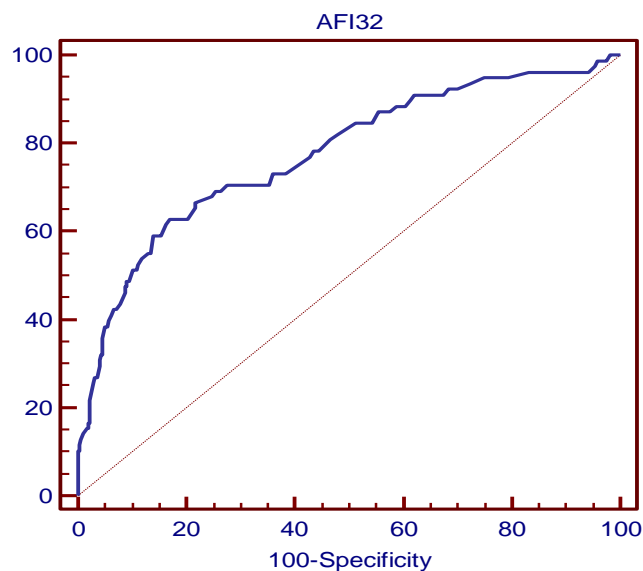
4.3.4 Dijagnostičke mogućnosti merenja indeksa plodove tečnosti

Dijagnostička tačnost AFI vrednosti u detekciji makrozomije u 28.n.g. je prikazana ROC krivom na grafikonu broj 22. Površina ispod ROC krive iznosi 0.531 ± 0.0664 u 95% CI od 0.464–0.597, $p=0,6394$. Za idealnu cut-off AFI vrednost u 28.n.g. od 141mm, Sn iznosi svega 53.85%, Sp 50.00%, dok su PLR 1.08 i NLR 0.92.

Dijagnostičke performanse AFI u detekciji makrozomije u 32.n.g. su prikazane grafikonom broj 23. Površina ispod ROC krive iznosi 0.775 ± 0.0313 u 95% CI od 0.736-0.810, $p<0.0001$. Za graničnu vrednost AFI od 151mm u 32.n.g. postignuta Sn iznosi 70.51%, Sp 69.77%, dok su PLR 2.33 i NLR 0.42.

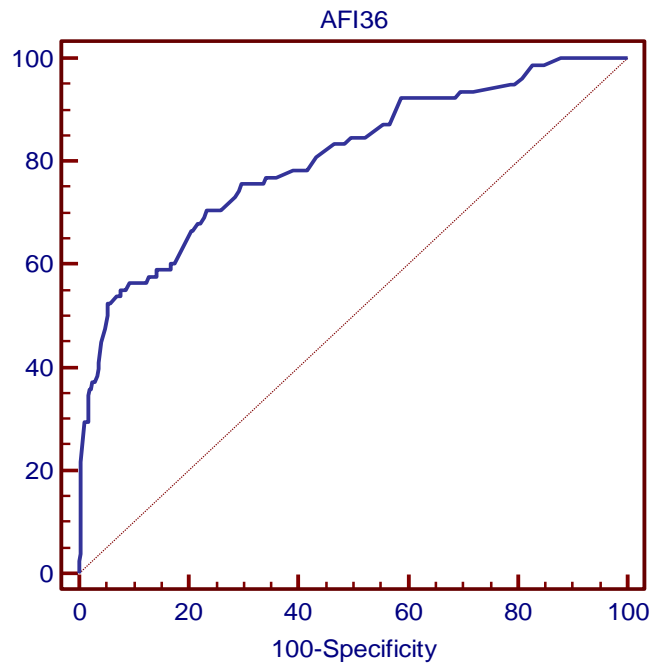


Grafikon broj 22. Sposobnost AFI u 28. n.g. da razlikuje trudnice sa makrozomičnim plodom od onih sa nemakrozomičnim plodom



Grafikon broj 23. Sposobnost AFI u 32. n.g. da razlikuje trudnice sa makrozomičnim plodom od onih sa nemakrozomičnim plodom

Dijagnostičke performanse AFI u detekciji makrozomije u 36.n.g. demonstrirane su grafikonom broj 24. ROC analizom je ustanovljeno da površina ispod krive iznosi 0.804 ± 0.0293 (95% CI 0.767-0.838), $p < 0.0001$. Za AFI vrednost od 149 mm u 36.n.g. a koju je ROC analiza identifikovala kao idealnu graničnu vrednost za otkrivanje fetalne makrozomije, postignute vrednosti za Sn su iznosile 73.08%, a Sp su bile 71.40%. Za ovu cut-off AFI vrednost u predikciji makrozomije u posmatranom period gestacije PLR je iznosio 2.55, dok je vrednost NLR bio 0.38.

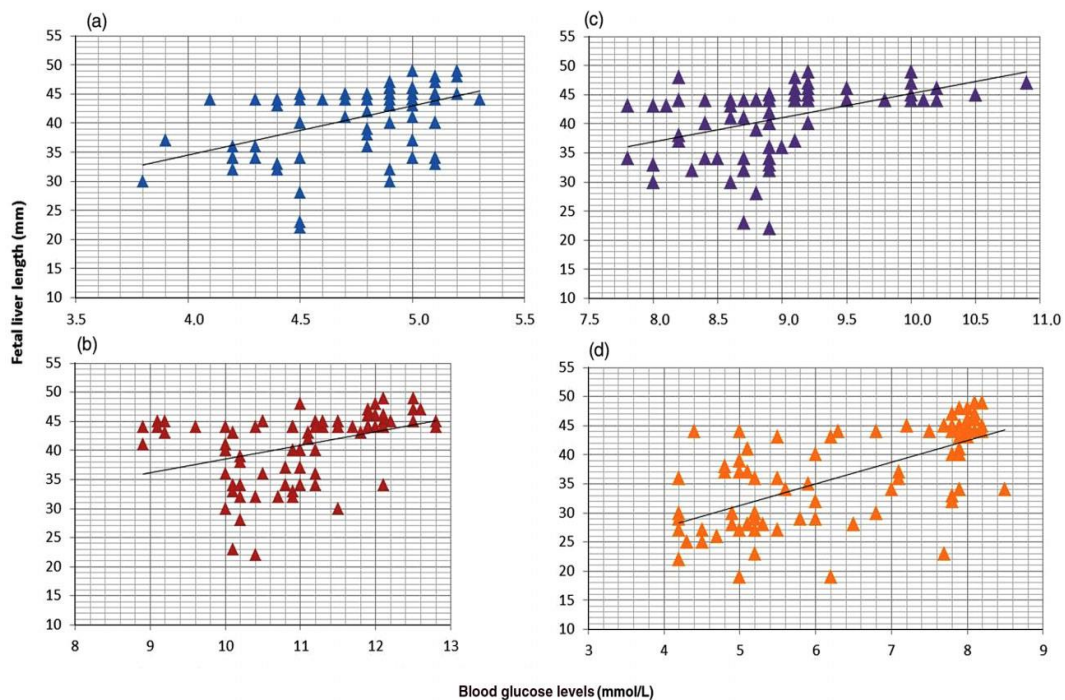


Grafikon broj 24. Sposobnost AFI u 36. n.g. da razlikuje trudnice sa makrozomičnim plodom od onih sa nemakrozomičnim plodom

4.4 Korelacije porođajne telesne mase i ultrazvučnih parametara

Rezultati jedne od publikovanih studija iz koje je proistekla ova disertacija pokazali su postojanje visoko statistički značajne pozitivne korelacije LL izmerene u 23.n.g. i glikemijskih vrednosti u oGTT-u izvedenim nakon nedelju dana i to u svim posmatranim intervalima, u nultom, 60-om,

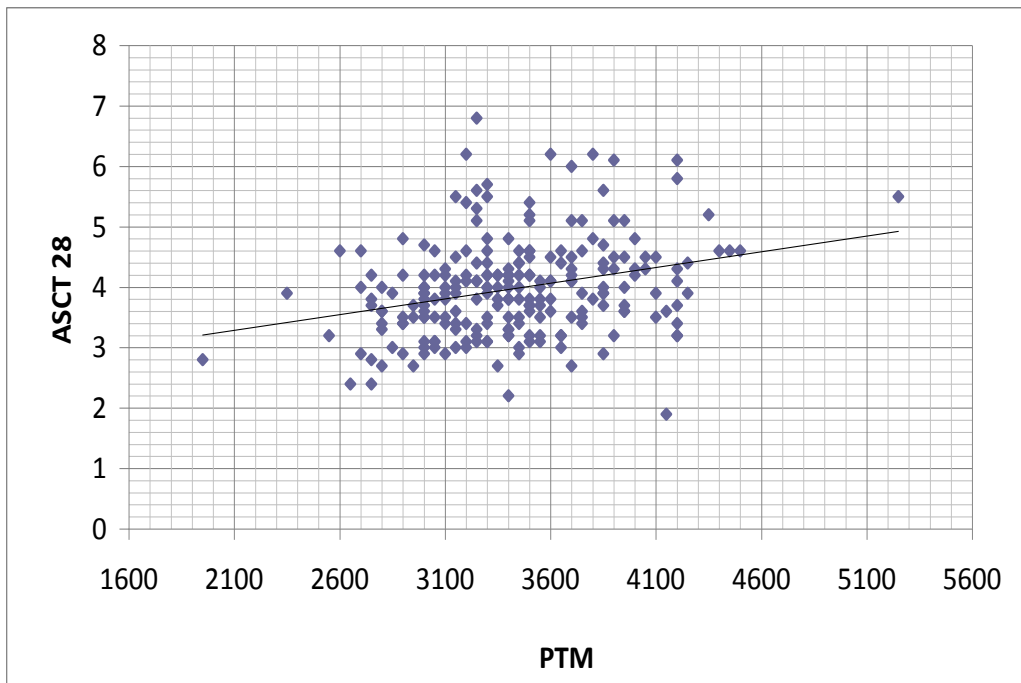
120-om i 180-om minutu testa (grafikon broj 25). Studijom je pokazano postojanje korelacije porođajne telesne mase i ultrazvučnih parametara glikemijske kontrole, što se može videti iz grafikona koji slede.



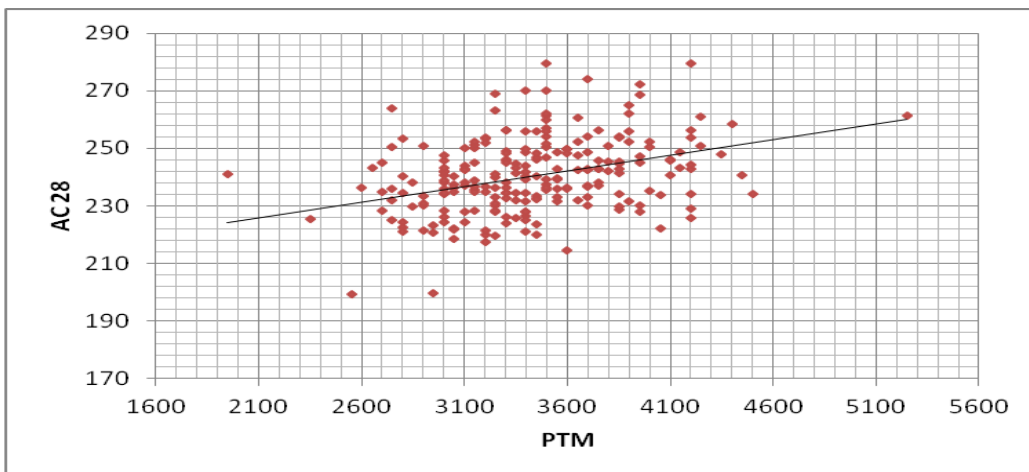
Grafikon br. 25. Vrednosti LL u 23.n.g. upoređene sa glikemijskim vrednostima OGTT u 0. minutu (a), 60. minutu (b), 120. minutu (c) i 180. minutu (d) rađenom u 24.n.g. (referenca broj 76)

Rezultati ispitivane korelacije svakog pojedinačnog ultrazvučnog markera glikemijske kontrole u trudnoći, a u posmatranim vremenskim periodima tokom trudnoće prikazani su na grafikonima koji slede. Tako je

ustanovljena visoko statistički značajna korelacija ($p < 0.01$, $r = +0.29$) između PTM i ASCT u 28.n.g. što je i prikazano na grafikonu broj 26. Za taj period gestacije ustanovljena je statistički visoko značajna ($p < 0.01$, $r = +0.34$) korelacija između PTM i AC izmerene u 32.nedelji trudnoće, što je i prikazano na grafikonu br.27.

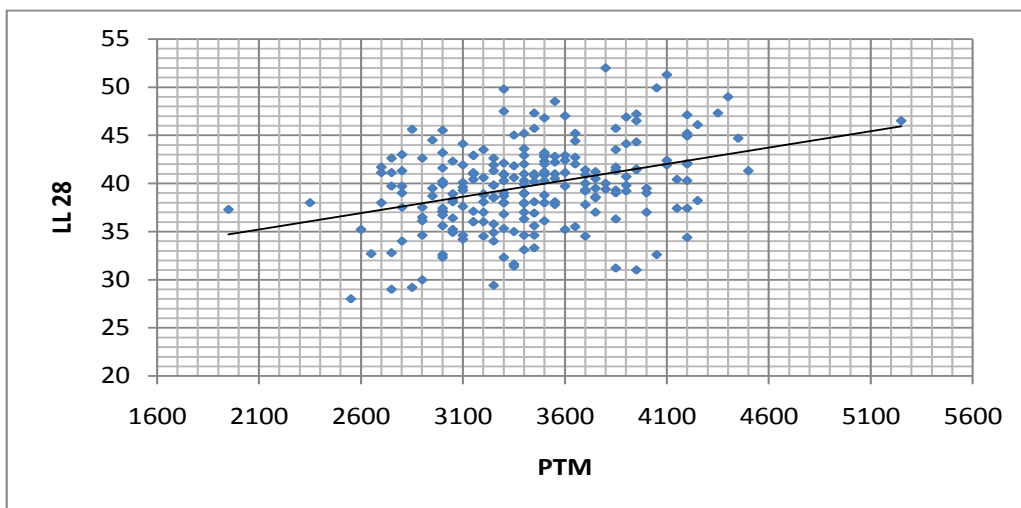


Grafikon broj 26. Korelacija ASCT u 28.n.g. sa porođajnom telesnom masom



Grafikon broj 27. Korelacija AC u 28.n.g. sa porođajnom telesnom masom

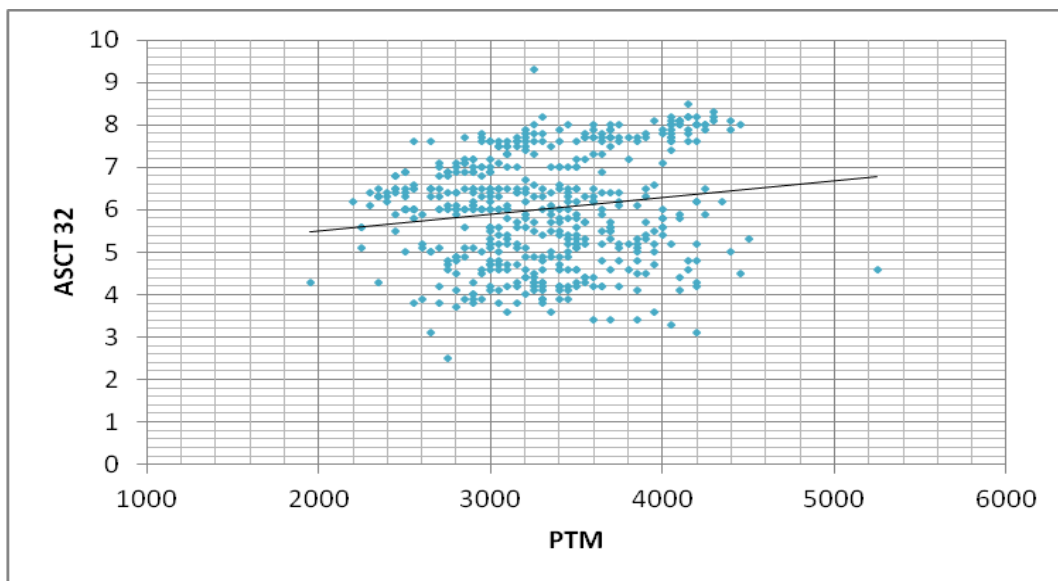
Visoko statistički značajna korelacija pronađena je između PTM i LL izmerene u 28.n.g. ($p < 0.01$, $r = +0.33$) i prikazana je na grafikonu br.28.



Grafikon broj 28. Korelacija LL u 28.n.g. sa porođajnom telesnom masom

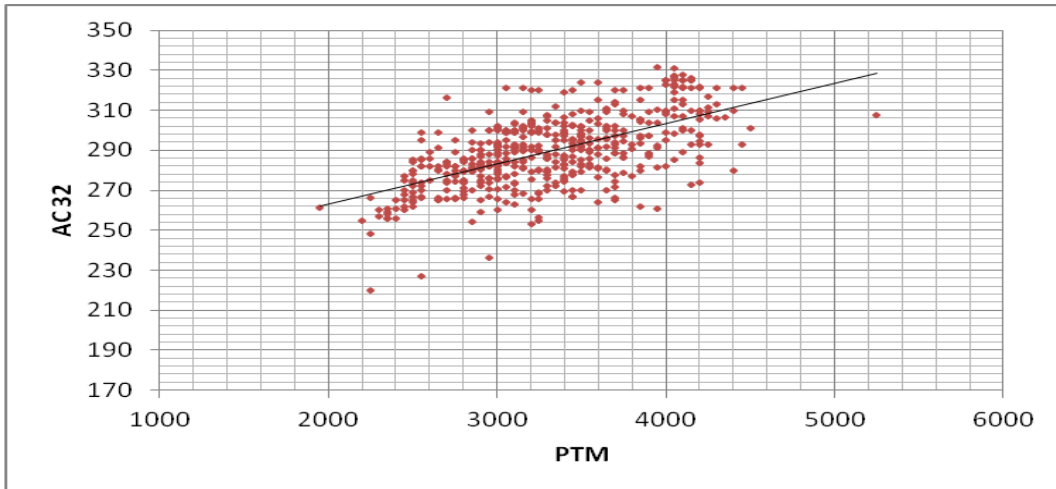
Za razliku od prethodno spomenutih ultrazvučnih parametara, nema statistički značajne korelacije između izmerenog AFI u 28.n.g. i PTM ($p>0.05$, $r=+0.10$).

U 32.n.g. svi mereni ultrazvučni parametric značajno koreliraju sa PTM, što će biti prikazano u narednim grafikonima. Visoko statistički značajna korelacija ($p<0.01$, $r=+0.14$) izmerenih ASCT vrednosti u 32.n.g. i PTM je prikazana na grafikonu br. 29.



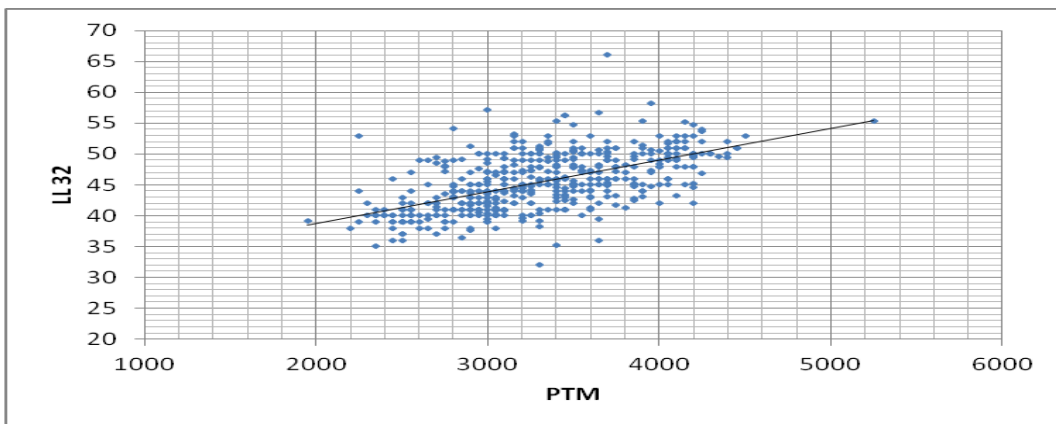
Grafikon broj 29. Korelacija ASCT u 32.n.g. sa porođajnom telesnom masom

Postoji statistički visoko značajna ($p<0.01$, $r=+0.59$) korelacija između AC izmerenog u 32.n.g. i PTM, što je prikazano na grafikonu br. 30.



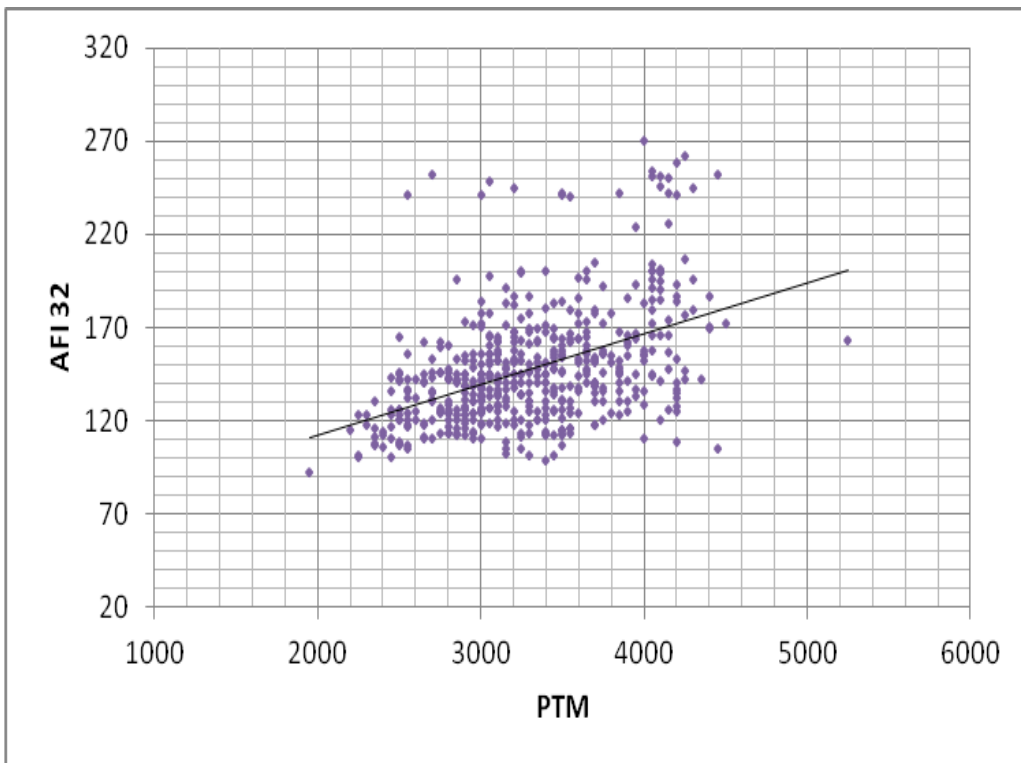
Grafikon broj 30. Korelacija AC u 32.n.g. sa porođajnom telesnom masom

Postoji statistički visoko značajna ($p < 0.01$, $r = +0.61$) korelacija između PTM i LL 32, prikazana na grafikonu br. 31.



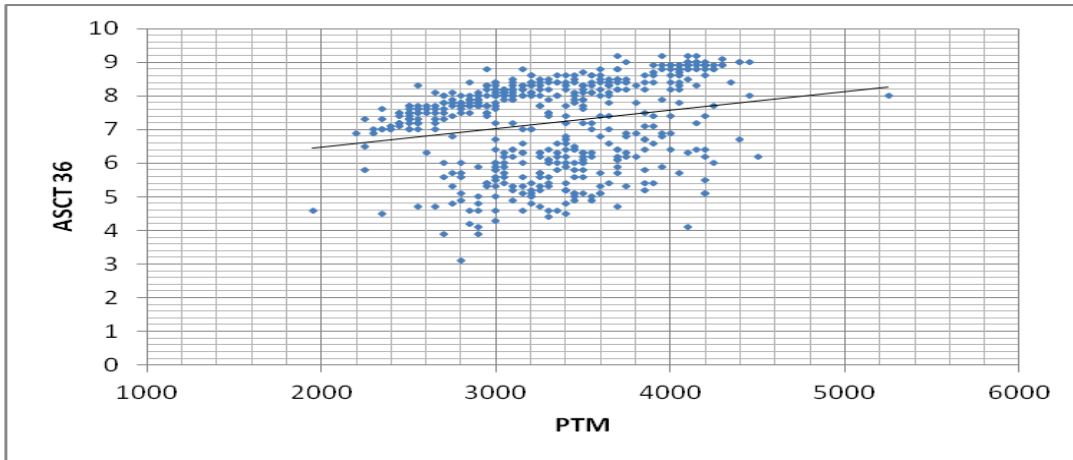
Grafikon broj 31. Korelacija LL u 32.n.g. sa porođajnom telesnom masom

Postoji statistički visoko značajna ($p < 0.01$, $r = +0.45$) korelacija između PTM i AFI u 32. n.g. prikazana na grafikonu br 32.



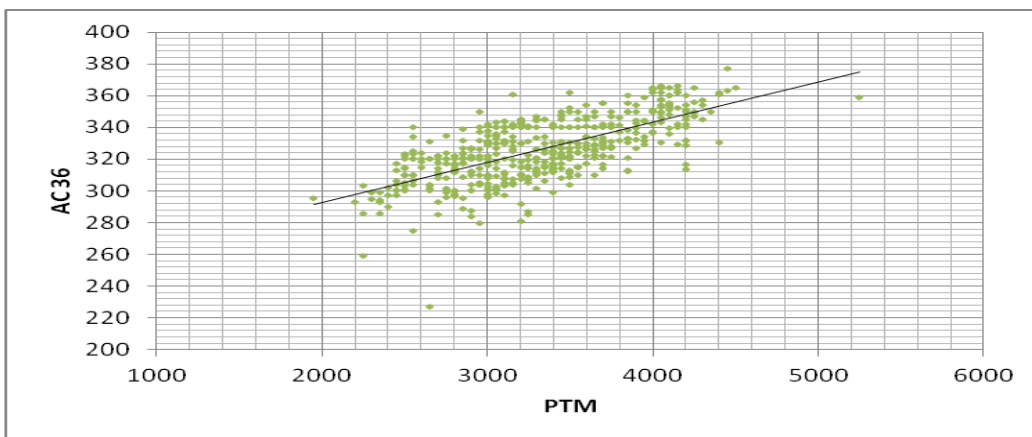
Grafikon broj 32. Korelacija AFI u 32.n.g. sa porođajnom telesnom masom

Postoji statistički visoko značajna ($p < 0.01$, $r = +0.29$) korelacija između PTM i ASCT u 36. n.g., a prikazana je na grafikonu broj 33.



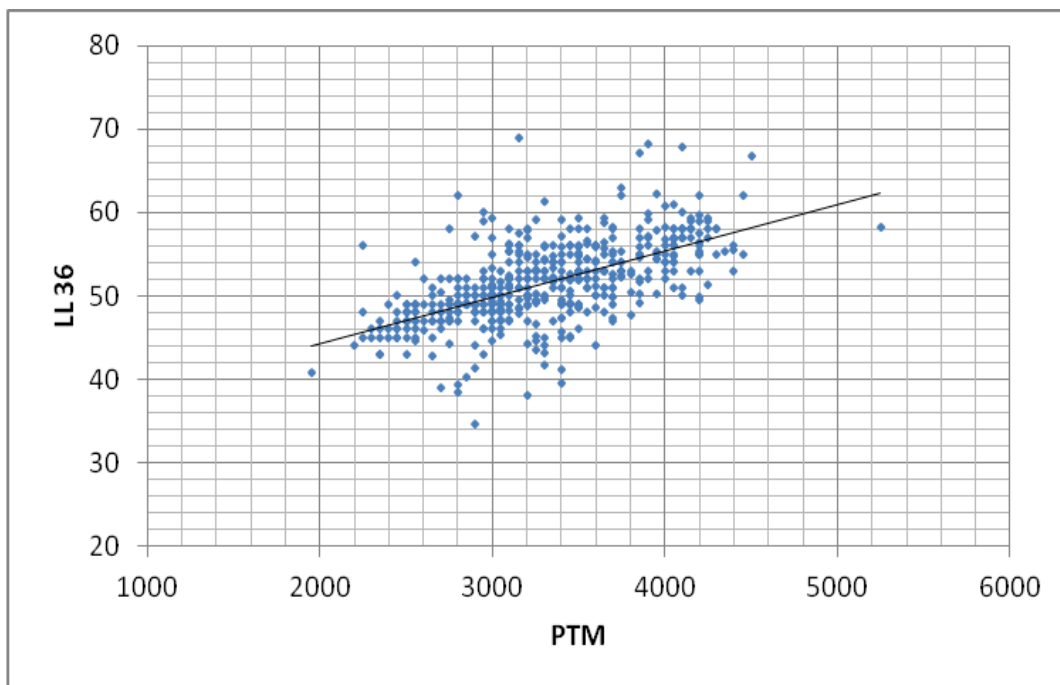
Grafikon broj 33. Korelacija ASCT u 36.n.g. sa porođajnom telesnom masom

Postoji statistički visoko značajna ($p < 0.01$, $r = +0.66$) korelacija između PTM i AC 36 prikazana na grafikonu broj 34.



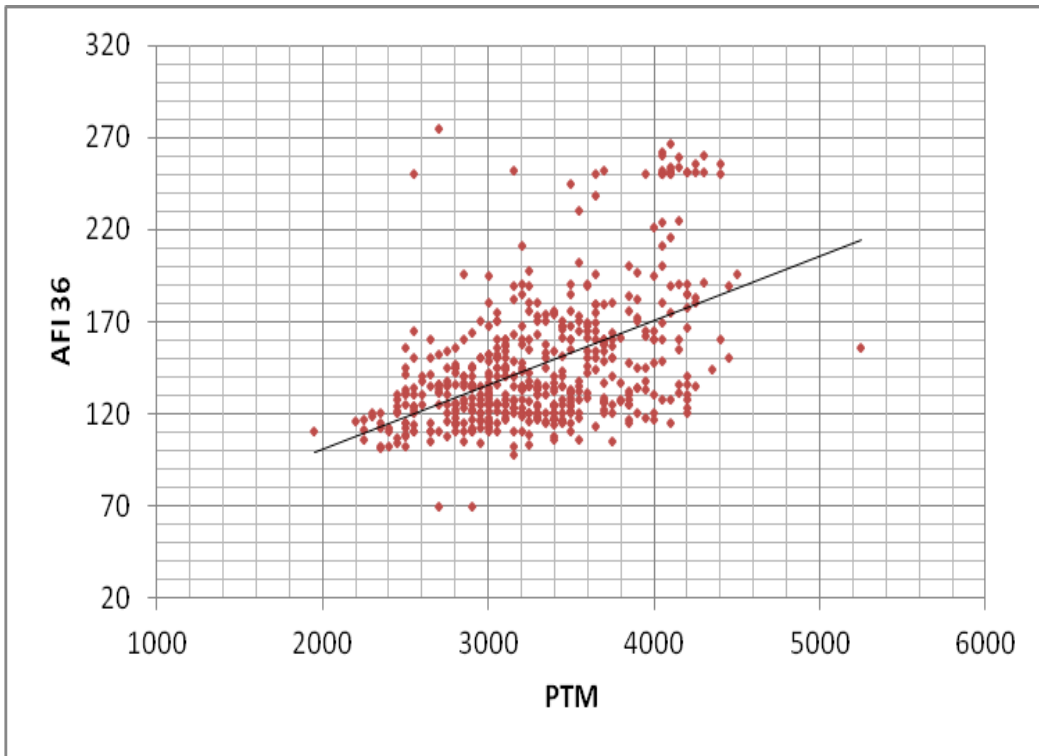
Grafikon broj 34. Korelacija AC u 36.n.g. sa porođajnom telesnom masom

Rezultati studije su pokazali postojanje visoko statistički značajne korelacije ($p < 0.01$, $r = +0.65$) između porođajne telesne mase i vrednosti LL ultrazvučno izmerene tokom 36. nedelje trudnoće. Ova korelacija je prikazana na grafikonu broj 35.



Grafikon broj 35. Korelacija LL u 36.n.g. sa porođajnom telesnom masom

Rezultati ove disertacije su pokazali da postoji statistički visoko značajna ($p < 0.01$, $r = +0.48$) korelacija između porođajne telesne mase i AFI vrednosti izmerene tokom 36. nedelje trudnoće. Ova korelacija je grafički demonstrirana na grafikonu broj 36.



Grafikon broj 36. Korelacija AFI u 36.n.g. sa porodajnom telesnom masom

5. DISKUSIJA

Rezultati ove disertacije su demonstrirali statistički značajnu korelaciju svih posmatranih ultrazvučnih parametara glikemijske kontrole sa telesnom masom na rođenju i trudničkim šećerom u svim posmatranim periodima gestacije, osim za AFI u 28. nedelji gestacije u odnosu na telesnu masu na rođenju. Ovo ukazuje da se fiziološki i patofiziološki procesi koji utiču na glikoregulaciju i rast fetusa mogu precizno i pouzdano pratiti ultrazvučnom evaluacijom posmatranih parametara. U prilog ovome govore i njihove dobre postignute dijagnostičke performanse, prikazane na osnovu površina ispod ROC kriva (engl. area under the curve, AUC), pozitivni i negativni odnosi verodostojnosti, kao i dobijene vrednosti senzitivnosti i specifičnosti. To ukazuje na njihovu vrednost ne samo u predikciji ovih stanja već i moguću upotrebu istih u određivanju momenta započinjanja terapije, promene terapije u stanjima GDM-a.

Ova prospektivna kohortna studija je evaluirala dijagnostičke mogućnosti četiri ultrazvučna parametra u otkrivanju trudničkog šećera i makrozomije ploda u trudnica sa jednoplodnim trudnoćama. Najvažniji rezultati su vezani za dobre prediktivne vrednosti i značajna prediktivna vrednost u određivanju trudničkog šećera ultrazvučnim merenjem dužine fetalne jetre u 32.n.g. i u određivanju makrozomije merenjem abdominalne cirkumference fetusa u 36.n.g. Merenjem LL u 32. nedelji trudnoće, AUC iznosi 0,819 ($p < 0.0001$). Kao idealnu graničnu vrednost LL u 32. nedelji

gestacije, studija je identifikovala vrednost od 47.8 mm, a koja nosi Sn od 79.49%, Sp od 74.19%, PLR od 3.08 i NLR od 0.28. U predikciji makrozomije ploda ultrazvučnim merenjem AC u 36. nedelji trudnoće, AUC iznosi 0,929 ($p < 0.0001$), dok cut-off vrednost AC od 339.7 mm, Sn iznosi 83.33%, Sp 81.16%, dok su PLR 4.42 i NLR 0.021.

Pretragom dostupne literature pronađene su brojne studije koje su se bavile problematikom različitih vidova antenatalne dijagnostike makrozomije i trudničkog šećera. Detaljnoj analizi podvrgnute su naročito one studije koje su u predikciji ovih stanja koristile ultrazvučne metode. U analiziranim studijama koje su koristile ultrazvuk u cilju antenatalne detekcije makrozomije i trudničkog šećera se radilo o studijama preseka. To znači da su dijagnostičke mogućnosti ultrazvuka u detekciji makrozomije i GDM-a ispitivane samo u pojedinačnim periodima gestacije, a različite studije su evaluaciju vršile u različitim momentima trudnoće. Samim tim njima se nije određivao optimalni period gestacije u kome se detekcija ovih entiteta može obaviti. Za razliku od njih, ova disertacija je bazirana na prospektivnom dizajnu studije, koji je podrazumevao ultrazvučnu evaluaciju u 23, 28, 32, 36. nedelji trudnoće. Ovakav originalni dizajn studije omogućio je procenu ultrazvučnih parametara glikemijske kontrole u otkrivanju makrozomije i GDM-a u različitim periodima trudnoće, a time i utvrđivanje optimalnog momenta prenatalnog skrininga ovih stanja. Upravo je ovo glavna prednost ove disertacije u odnosu na sve do sada izvedene studije. Tako pored pruženih novih naučnih činjenica, ova disertacija nosi i veliki praktični i

klinički značaj, jer što ranija pouzdana detekcija makrozomije i trudničkog šećera omogućava primenu pravovremenih adekvatnih mera u prevenciji mogućih komplikacija razmatranih kliničkih entiteta. Takođe, ovaj svojstveni pristup sa kliničkog aspekta ima veliku vrednost jer je predloženi pristup ultrazvučne detekcije ovih entiteta jednostavan za primenu, što podrazumeva da se brzo i lako može izvesti.

Pored svega navedenog, treba napomenuti da se ultrazvučna procena fetalne makrozomije konvencionalno određuje na osnovu percentile telesne mase, a one su nastale kao rezultat studija izvedenih na različitim populacijama. To konkretno znači da su ove studije sprovedene među trudnicama različite rasne i nacionalne pripadnosti. Kako je već u uvodu disertacije rečeno, rasa i nacionalna pripadnost imaju veliku ulogu u determinisanju fetalnog rasta, a time i telesne mase na rođenju. Zato je jačina ove disertacije što ona predikciju makrozomije ne vrši na osnovu percentile telesne mase već na osnovu cut-off vrednosti ispitivanih ultrazvučnih parametara, što pruža jednostavnost i veću preciznost procene makrozomije. Na taj način se izbegava mogući uticaj zbunjujućeg faktora (engl, confounding factor) rasne i etničke pripadnosti u predikciji makrozomije ploda.

Jačina disertacije se ogleda i u velikom uzorku ispitanica, dobijenog na osnovu proračunate veličine uzorka, a koji ima adekvatnu moć za donošenje validnih naučnih i kliničkih zaključaka. Pored toga, u ovoj disertaciji je obavljena pažljiva statistička analiza, koja je pored metoda deskriptivne

statistike koristila raznovrsne metode analitičke statistike, koje su pored testiranja značajnosti razlike, testiranja korelacija posmatranih ultrazvučnih parametara sa porođajnom telesnom masom, koristila i raznovrsne testove za evaluaciju dijagnostičke tačnosti ultrazvuka u otkrivanju trudničkog šećera i makrozomije. Za razliku od svih do sada izvedenih studija, ova disertacija je evaluirala one parametre dijagnostičke tačnosti koji daju retrospektivni uvid u mogućnosti ultrazvuka kao indeksnog testa za makrozomiju i GDM (senzitivnost i specifičnost, ROC curve analizu), ali i one koje gledaju unapred i koje daju značajan podatak kliničaru koliko rezultat primenjenog testa menja verovatnoću postojanja ili odsustva ovih entiteta u slučaju svakog pojedinačnog pacijenta (pozitivni i negativni odnos verodostojnosti).

Dijagnostički testovi koji predstavljaju optimalni standard u postavljanju dijagnoze nekog stanja ili bolesti se nazivaju referentnim, odnosno zlatnim standardom. U nekim situacijama primena zlatnog standarda nije pogodna usled postojanja nekog njegovog nedostatka. Tada se primenjuju druge metode ili procedure koje te nedostatke prevazilaze, ali obično imaju manju tačnost od referentnog standarda i nazivamo ih indeksnim testovima ili procedurama.

Zlatni standard u dijagnozi makrozomije je izmerena telesna masa ploda odmah nakon porođaja, a u slučaju trudničkog šećera je OGTT obavljen tokom trudnoće. Nedostatak zlatnog standarda u slučaju makrozomije je taj

što izmerena telesna masa ploda nakon porođaja nema krucijalni klinički značaj u smislu pravovremenog anticipiranja problema koje makrozomija može izazvati i koji se dešavaju tokom samog porođaja, a koji mogu ostaviti dugoročne sekvele po trudnicu i njen plod. Samim tim, ukoliko bi dijagnozu makrozomije postavljali samo na osnovu njenog zlatnog standarda, što znači nakon samog porođaja, ne bi u tom slučaju postojale mogućnosti da se preduzmu adekvatne mere prevencije komplikacija koje makrozomija sa sobom nosi. Zato se u perinatološkoj praksi obavezno primenjuje antepartalna ultrazvučna ili bar klinička procena makrozomije, a koji kao indeksni testovi imaju manju tačnost od referentnog standarda. Ta činjenica opravdava korišćenje ultrazvuka, kao indeksnog testa, u predikciji makrozomije.

Sa druge strane, trudnički šećer se može ispoljiti u bilo kom periodu gestacije, a verovatnoća njegovog ispoljavanja se povećava napredovanjem trudnoće, odnosno sa porastom gestacijske starosti. U praksi se zlatni dijagnostički standard za GDM primenjuje početkom gestacije kod pacijentkinja sa veoma visokim rizikom za GDM, a kod onih sa umerenim, OGTT se primenjuje najčešće u periodu od 24. do 28. nedelje trudnoće. U slučaju kasnije postavljene sumnje na razvoj ovoga entiteta, OGTT se može ponoviti i nakon ovog perioda, ali se ne praktikuje njegovo često izvođenje, što je nedostatak ovog zlatnog standarda. Za razliku od njega, ultrazvučni pregledi se rutinski obavljaju bar jednom u svakom trimestru trudnoće, a

neretko učestalije od toga i mogu se koristiti kao indeksni testovi, odnosno procedure.

Prezentovane činjenice demonstriraju jačinu ove disertacije, jer je njome evaluirana uspešnost otkrivanja makrozomije ploda i trudničkog šećera ultrazvučnim indeksnim testovima u različitim periodima gestacije. Ono što je posebno važno u slučaju GDM, dijagnostička tačnost ultrazvučnog indeksnog testa je evoluirana pre, ali i posle uobičajenog perioda skrininga, od 24. do 28. nedelje trudnoće. Sa praktičnog kliničkog značaja ovo ima veliki značaj. To omogućava raniju primenu terapijskih mera koje imaju za cilj prevenciju kratkoročnih, srednjoročnih i dugoročnih negativnih efekata koje GDM može ostaviti na majku i plod u slučaju primene ultrazvučnog indeksnog testa pre uobičajenog perioda skrininga GDM-a. Sa druge strane, ultrazvučna detekcija GDM-a nakon 28. nedelje gestacije se može primeniti kod trudnica kod kojih iz organizacionih razloga ili previda GDM nije dijagnostikovano do 28. nedelje trudnoće ili kod onih kod koje su skrining prošle u uobičajenom periodu, ali su bolest razvile kasnije tokom trudnoće.

Takođe, jačina disertacije ogleda se u tome što su precizno date ocene dijagnostičke tačnosti (senzitivnost i specifičnost) ultrazvuka, kao indeksnog testa u proceni makrozomije i trudničkog šećera u relativno ranom periodu gestacije (od sredine drugog trimestra do sredine trećeg trimestra). Samim tim, ranije postavljena dijagnoza makrozomije i trudničkog šećera omogućava primenu preventivnih mera koje smanjuju kratkoročne,

srednjoročne i dugoročne moguće sekvele ova dva entiteta. Visoka senzitivnost je jako važna u onim okolnostima gde lažno negativni rezultati imaju negativniji efekat u odnosu na lažno pozitivan rezultat. U kontekstu tematike ove disertacije, senzitivnost nam je veoma važna kod dijagnostike GDM-a, gde lažno negativan rezultat dovodi do kašnjenja ili izostanka primene odgovarajućih mera, odnosno terapije. Senzitivnost je važna i u antepartalnoj dijagnostici makrozomije, jer lažno negativan rezultat će smanjiti pozornost akušera tokom porođaja i povećati rizik javljanja komplikacija makrozomije ploda u porođaju. U slučaju makrozomije ploda pored senzitivnosti, veoma je važna i specifičnost. Veća specifičnost je potrebna onda kada lažno pozitivni rezultati nose veće negativne sekvele od lažno negativnih rezultata. To je slučaj sa stanjima i bolestima koje neposredno ne umanjuju kvalitet života u znatnoj meri, a gde bi lažno pozitivan rezultat mogao voditi ka rizičnijoj terapijskoj intervenciji, na primer operaciji, što je u slučaju trudnoće Carski rez. Lažno pozitivan rezultat će akušera senzibilisati u smislu lakše odluke za operativno završavanje porođaja, Carskim rezom.

U skriningu onih patoloških entiteta koji imaju nisku prevalencu primena čak i visoko specifičnog testa daje veliki broj lažno pozitivnih rezultata, a koji zahtevaju dodatna ispitivanja. Zato je poželjno da se u inicijalnom ispitivanju primeni visoko senzitivni test, kako bi isključili one osobe (trudnice) koje nemaju patološko stanje od interesa, a zatim sve pozitivne iz inicijalnog testiranja verifikovati visoko specifičnim testom. Zato

je jačina ove disertacije u tome što ona daje podatke i o senzitivnosti i specifičnosti evaluiranih ultrazvučnih parametara u otkrivanju ova dva važna patološka entiteta. Kada odluka o dijagnozi zavisi u velikoj meri od načina interpretacije nalaza (npr. ultrazvučnog pregleda), onda primenom strožijih kriterijuma za postavljanje dijagnoze dovodi do smanjenja senzitivnosti i povećanja specifičnosti, a primena blažih kriterijuma dovodi do povećanja senzitivnosti i smanjenja specifičnosti. Za testove koji imaju kontinuirane vrednosti teško je prihvatiti samo jednu vrednost za donošenje odluke bolesno ili zdravo. Prihvatljivije je evaluirati dijagnostičku tačnost za više različitih graničnih vrednosti posmatranih parametara. Kako je optimalni način demonstriranja odnosa senzitivnosti i specifičnosti za dijagnostičke parametre koji imaju kontinuirane vrednosti (što su u slučaju ove disertacije vrednosti izmerenih ultrazvučnih parametara glikemijske kontrole) primena ROC analize je od veoma velikog značaja, a što je primenjeno i u ovoj disertaciji.

Ultrazvuk je koristan u predikciji makrozomije sa statističkog stanovišta, ali ima svoju limitiranu primenu zbog značajnog broja lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata⁷⁷. Serijsko merenje određenih ultrazvučnih parametara može da poveća prediktivnu vrednost ultrazvuka u detekciji makrozomije. Jedna od studija sugerise da bi sonografisti mogli da poboljšaju svoje rezultate kada bi uradili statisticku ROC analizu svojih podataka i tako pronašli bolju cut-off vrednost za predikciju makrozomije, što je istraživanje i potvrdilo. Ova studija je pokazala da pregled više

sonografista i više puta ponovljeno merenje AC smanjuje razliku između EFBW i porođajne mase, što je od značaja za pravovremenu predikciju makrozomije⁷⁸. Rezultati ove disertacije su u saglasju sa navedenom studijom, jer se ona zasniva na ponavljanju merenja određenih parametara, a statistička obrada dobijenih rezultata je dala jasne cut-off vrednosti, koje su omogućile bolju i precizniju detekciju kako trudničkog šećera tako i makrozomije ploda, a u čemu se ogleda još jedna značajnost disertacije.

Značaj ove disertacije ogleda se u tome da je ona jedina prospektivna studija koja je procenjivala prediktivnu vrednost posmatranih markera (AC, ASCT, LL i AFI) u predikciji trudničkog šećera i makrozomije ploda. U različitim periodima gestacije je pokazana dijagnostička vrednost njihova u otkrivanju ovih entiteta i dala nam važne kliničke informacije neophodne u anticipaciji problema koji mogu nastati. Konkretno ukoliko se radi o metabolički uzrokovanoj makrozomiji, moguće je pravovremeno primeniti mere koje će korigovati negativne metaboličke efekte po fetus i sprečiti fetalno programiranje⁷⁹, samim tim i sprečiti nastajanje ili dalje progrediranje makrozomije. Ovo se može postići stavljanjem trudnice na dijetetski režim i na svakodnevnu umerenu fizičku aktivnost, a u slučaju neuspeha ovog pristupa uključuje se metforminska ili insulinska terapija⁸⁰. Otkriće makrozomije pred sam kraj gestacije, bilo one uzrokovane trudničkim šećerom ili one uslovljene konstitucionalnim razlozima, omogućava dobro planiranje načina porođaja (Carski rez ili prirodni, vaginalni porođaj), a u cilju sprečavanja moguće distocije. Jasno definisani

ultrazvučni markeri i jasno definisane njihove cut-off vrednosti pružaju precizniji uvid u trenutno stanje fetusa, daju odgovor da li su primenjene metode dale željene rezultate i da li je potrebno uvesti dodatnu terapiju.

Ministarstvo zdravlja Ujedinjenog Kraljevstva je još 1929. godine izdalo preporuku o evaluaciji stanja trudnice i ploda u 16, 24, 28. i 36. nedelji gestacije, kao i nakon tog perioda svake nedelje sve do porođaja, što je postalo praksa u antenatalnoj nezi u najvećem broju zemalja u svetu, a primenjuje se čak i sada⁸¹. Česte posete ginekologu u trećem trimestru impliciraju da većina komplikacija nastaje u kasnijem periodu trudnoće i da različitost ishoda komplikacije nije predvidiva u prvom i drugom trimestru. Sada postoje tendencije da se ova piramida poseta ginekologu preokrene i da se broj poseta ginekologu smanji i to da se one obave u 12. nedelji gestacije, a pa potom u 20, 37. i 41. nedelji gestacije. Samo kod pacijentkinja sa određenim rizikom pregledi ginekologa bi bili obavljani i između 12. i 34. nedelje gestacije. Samim tim vrednost ultrazvučnih markera u detekciji trudničkog šećera i makrozomije u različitim gestacijskim starostima može imati veću primenu. Tako je i ova disertacija u skladu sa opisanim novim trendovima u perinatologiji.

Jedno od ograničenja ove doktorske disertacije je to što nije evaluiran dnevni profil glikemije kod trudnica sa GDM-om, a koji bi omogućio evaluaciju eventualne korelacije ultrazvučnih parametara glikemijske kontrole sa nivoom serumskih vrednosti glukoze trudnica.

Pored toga, ova doktorska disertacija nije ispitala odnos ishoda trudnoće i kliničkih karakteristika novorođenčeta (osim porođajne telesne mase), kao i odnos ishoda trudnoće sa kasnijim zdravstvenim stanjem majki i potomstva, a što bi omogućilo dodatne informacije koje bi eventualno mogle dodatno potvrditi zaključke disertacije ili ih delimično ograničiti u tumačenju i interpretaciji. Ovo bi bilo od velike važnosti imajući u vidu da koncept trudničkog šećera (GDM-a) nije nastao na rizicima neželjenih ishoda aktuelne trudnoće, već samo na proceni rizika nastanka dijabetesa tipa 2 u narednom desetogodišnjem periodu života. Zato je nedorečenost u ovoj disertaciji nedostatak evaluacije metaboličkog statusa majke, koji bi dnevnim profilima glikemije bio adekvatno ispraćen. Neutvrđen odnos ishoda trudnoće i kasnijeg zdravstvenog stanja potomstva ima za posledicu da značajna istraživanja koje je ova disertacija pokrenula mogu samo delimično da daju uvid u procese fetalnog metaboličkog programiranja, a koja su u fokusu interesovanja medicinske nauke u proteklm godinama.

Metod koji se najčešće koristi za skrining trudničkog šećera je GCT koji podrazumeva konzumaciju rastvora 50g glukoze oralno, bez značaja vremena predhodnog obroka⁸². Određivanje glikemije je sat vremena nakon konzumacije rastvora, a rezultati se tumače u odnosu na vrednost kao pozitivni ili negativni. Kao i svaka scrining metoda i ova metoda ima cut-off vrednost, koja najčešće iznosi 7,77mg/l, a koja rezultuje sa oko 15%

pozitivnih rezultata⁸³. Senzitivnost od 80% i specifičnost od 90% GCT-a je od izuzetnog značaja, dok pozitivna i negativna prediktivna vrednost su promenjive u odnosu na prevalencu trudničkog šećera u testiranoj populaciji⁸⁴. Ipak, ovo istovremeno znači i da će od svih GCT testiranih pacijentkinja čak 20% ostati ne dijagnostikovano, čak i u slučaju primene univerzalnog skrininga⁸⁵. Nedostatci GCT su to što je on kao metoda slabo ponovljiv, ne tako prijatan i nepraktičan za izvođenje, relativno skup i vremenski zahtevan⁸⁶, sa visokom varijabilnošću i niskom specifišnošću⁸⁷. Međutim i pored svega navedenog, najveći broj profesionalnih udruženja i dalje smatra da je GCT najadekvatniji metod skrininga trudničkog šećera^{75,88,89}.

Najnovija istraživanja kao i analiza vrednosti različitih skrining metoda, kao što su GCT, određivanje glikemija našte i postprandijalnih, nasumično merenje glikemija, određivanje glikoziranog hemoglobinalbumina i fruktozamina, pokazuju da sve navedene metode imaju ne tako značajnu senzitivnost⁹⁰ i u svetlu rezultata tih analiza izvode se brojne studije u proceni značaja alternativnih ili dopunskih skrining metoda^{91,92}. Jedna od alternativnih metoda je i skrining glikozurijom, ali je medicina zasnovana na dokazima ukazala na njegovu lošu senzitivnost, te je National Institute of Clinical Excellence ne preporučuje kao skrining metodu⁹³. Što se tiče alternativnih skrining metoda glikemijskim vrednostima, njihova osnovna prednost je izbegavanje oralnog unosa glukoznih rastvora. O'Sullivan-ova studija pokazala je veću vrednost postprandijalnih glikemija u odnosu na

glikemiju našte, koja je često normalna u obolelih trudnica. Pored toga studija je demonstrirala da glikemija našte ima veliki broj lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata u predikciji trudničkog šećera⁹⁴. Senzitivnost od 70-90% a specifičnost od 50-75% glikemija našte kao skrining metode u detekciji GDM-a ne svrstava ovu metodu u dovoljno adekvatnu⁹⁵. Pored toga, pokazano je da 60% trudnica sa neadekvatnim OGTT-om ne biva otkriven glikemijom našte⁹⁶. Ako se uzme u obzir da se najčešće testiraju samo trudnice kod kojih postoje patološke vrednosti jutarnjih glikemija, u realnosti se dešava da se još manji procenat obolelih detektuje⁹⁷. Veliki broj studija je potvrdilo da se skrining glikemijskih vrednosti ne može prihvatiti kao adekvatan da bi se odredile rizične grupe za trudnički šećer. Međutim, ova disertacija je pokazala da se čak i posle 28. nedelje gestacije, do kada se uobičajeno izvode GCT i OGTT, ultrazvučnim markerima može posumnjati u postojanje trudničkog šećera i sa velikom verovatnoćom na osnovu istih parametara utvrditi da li postoji problem u glikoregulaciji majke.

U Velikoj Britaniji preporučeno je da se OGTT test radi samo kod žena kod kojih evidentno postoje faktori rizika kao što su BMI veći od 30, trudnički šećer u predhodnoj trudnoći ili makrozomija kao i pozitivna porodična anamneza⁹⁸. Ali takva vrsta ograničavanja testiranih trudnica pokazala je detekciju obolelih od oko 60% sa lažno pozitivnim rezultatom od 30% do čak 40%⁹⁹. S obzirom na navedeno, može se zaključiti da se ultrazvučni markeri, a koji su se pokazali kao značajni prediktori trudničkog šećera i makrozomije, mogu rutinski primeniti u perinatološkoj nezi i

detekciji trudničkog šećera i makrozomije ploda kao dopunske ili alternativne metode. Ovome u prilog ide i činjenica da je značajno veća učestalost ultrazvučnih markera trudničkog šećera prisutno kod trudnica kod kojih je ustanovljeno prisustvo ovog patološkog entiteta ($p < 0.0001$), a što je u saglasnosti sa velikim brojem studija koje su se bavile ovom problematikom^{100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111}.

Da bi se prihvatio ovakav pristup neophodno je da prevalence ispitivanih entiteta budu dovoljno velike, jer je poznato da i odlični skrining i dijagnostički postupci imaju nisku prediktivnu vrednost ukoliko se primene u populaciji osoba sa niskom prevalencom bolesti. Studijska populacija u ovoj disertaciji se sastojala od populacije trudnica sa jednim ili više faktora rizika za trudnički šećer. Prevalenca makrozomije u ovoj populaciji ispitanica iznosila je 14.8 %, a trudničkog šećera 21.1%. Slična zastupljenost GDM-a u populaciji trudnica sa rizikom za trudnički šećer u Srbiji zabeležena je u prethodno publikovanim studijama^{47, 76, 114}. Iznete činjenice opravdavaju upotrebu ultrazvučnih markera glikemijske kontrole u detekciji makrozomije i trudničkog šećera.

Rezultati disertacije su pokazali da u predikciji trudničkog šećera ASCT u 28. nedelji gestacije ima AUC od 0,577, u 32. nedelji gestacije 0,804, dok u 36. nedelji gestacije AUC iznosi 0,778. Poređenjem iste dijagnostičke

karakteristike sa prediktivnom vrednošću dužine fetalne jetre (u 28. nedelji gestacije AUC iznosi 0,61, Sn 61%, Sp 61%, u 32. nedelji gestacije AUC 0,819, Sn 79%, Sp 75%, a u 36. nedelji gestacije AUC 0,805, Sn 79% i Sp 74%), vidi se da je dužina fetalne jetre značajno senzitivnija u predikciji trudničkog šećera u odnosu na ASCT, iako su patofiziološki mehanizmi povećanja ASCT i LL slični.

Dosadašnja istraživanja vezana za predikciju makrozomije ultrazvučnim pregledima su pokazala da je ultrazvučno merena debljina potkožnog masnog tkiva nad humerusom senzitivnija u predikciji makrozomije u odnosu na EFW (87,2% prema 75%), ali je istovremeno manje specifična (74,2% naprema 86%)³⁸. Kada se poredila pozitivna prediktivna vrednost rezultati su iznosili 84,2% prema 89%, negativna prediktivna vrednost 78,7% prema 68%, a u korist merenja potkožnog masnog tkiva, što je predstavljalo značajnu statističku razliku, dok je klinička procena imala najmanju preciznost u predikciji makrozomije u poređenju sa ultrazvučnim EFW procenom i ultrazvučnim merenjem debljine mekog tkiva nad humerusom³⁸. Rezultati ove disertacije su u saglasju sa rezultatima navedene studije. U predikciji makrozomije merenjem ASCT tokom 28. nedelje trudnoće, AUC iznosila je 0,610, u 32. nedelji 0,718, dok je u 36. nedelji AUC bila 0,815. Najbolje dijagnostičke performanse u predikciji trudničkog šećera ASCT je ispoljio u 32. nedelji gestacije, dok su za makrozomiju zabeležene u 36. nedelji gestacije.

Utvrđeno je da postoji pozitivna korelacija ASCT sa trudničkim šećerom (GDM) i ta korelacija je najjača u 32. nedelji gestacije kao i korelacija ASCT sa makrozomijom ploda koja je najjača u 36. nedelji gestacije, a priroda te korelacije je takva da se ona može iskoristiti i u dijagnostičke svrhe, što je pokazala ROC analiza. Dobijena pozitivna korelacija može se objasniti rezultatima do kojih je došao Whitelaw još 1977.godine u radu koji je objavio u prestižnom medicinskom časopisu Lancet gde govori o tome da je subkutano masno tkivo novorođenčeta dobar indikator kvaliteta kontrole glikoregulacije majke. Whitelaw je dokazao da je ASCT značajniji u odnosu na glikemijske profile majke u određivanju glikoregulacije majke. Fetus majki sa trudničkim šećerom imaju znatno veću količinu masnog tkiva nego fetus zdravih majki^{112, 113, 114}. Ova disertacija je pokazala da ASCT može da se koristi kao značajan prediktor trudničkog šećera i makrozomičnosti ploda. Iz rezultata ove disertacije i ostalih navedenih studija koje su se bavile ovom problematikom, može se zaključiti da ASCT može biti jedan od značajnih markera kojima se može dijagnostifikovati trudnički šećer, ali i kao marker u donošenju odluke vezane za vrstu i momenat započinjanja terapije kod pacijentkinje sa trudničkim šećerom, kao i za evaluaciju efekata terapijskog pristupa na glikemiju majke i na rast ploda.

Depozicija masnog tkiva fetusa je povećana i kod dobro kontrolisanih pacijenta¹¹⁵. S toga zaključak može biti da je debljina potkožnog masnog tkiva mnogo značajnija u predikciji trudničkog šećera nego uobičajene

metode određivanja glikemija, uključujući preprandijalne, postprandijalne ili nasumične ^{116, 117}.

U studiji Bethune i Bell-a, koja je u predikciji makrozomije koristila merenje ASCT i AC u ranom trećem trimestru je učestvovalo 90 trudnica, a u otkrivanju makrozomije najbolji rezultat pokazalo je merenje ASCT-a¹¹⁷. Pozitivni odnos verodostojnosti za cut-off ASCT-a od 5mm u predikciji makrozomije iznosio je 9.75. Kako se pozitivni odnos verodostojnosti u rasponu vrednosti od 5 do 10 smatraju se umereno korisnim u predviđanju postojanja neke bolesti, jasno je da merenje ASCT-a ima svoje mesto u antenatalnoj detekciji makrozomije. Rezultati navedene studije pokazali su da ukoliko je ASCT veći od 5mm u ranom trećem trimestru, verovatnoća makrozomije ploda se povećava deset puta. Izmerene vrednosti AC iznad 90. percentila su takođe korisne, jer je njima makrozomija ploda detektovana kod 8 trudnica kod kojih merenje ASCT nije otkrilo prisustvo makrozomije. Ipak, nedostatak primene merenja AC u predikciji makrozomije u odnosu na ASCT je ta da AC veći od 90. percentile nosi veliki broja lažno pozitivnih rezultata u predikciji makrozomije ploda¹¹⁷. Rezultati ove disertacije su u saglasju sa do sada publikovanim studijama i pokazala su da vrednost ASCT-a veća od 3,9mm u 28. n.g. ima Sn od 61,54% i Sp od 52,97%, dok u 32. ng. za ASCT veći od 6,9mm, Sn iznosi 62,8% i Sp 60%.

Veliki broj pacijenata sa trudničkim šećerom se standardnim metodama detekcije ne otkrije. Zato doajen naučne misli u oblasti šećerne

bolesti i trudnoće, Luis Jovanović, tvrdi da makrozomiju uprkos normoglikemiji treba nazvati makrozomijom usled nedetektovane hiperglikemije. Ona je tog stanovišta jer smatra da veliki broj trudnica sa GDM-om ostane neprepoznat jer se standardnim metodama detekcije ne otkriju¹¹⁸. O značaju ultrazvučnog merenja potkožnog masnog tkiva u detekciji trudničkog šećera govore i rezultati studije Grecoa i saradnika. Njihovu studijsku grupu sačinjavalo je 15 trudnica sa dobro kontrolisanim dijabetesom, dok je kontrolnu činilo 16 zdravih trudnica. Ultrazvučna merenja fetalnog masnog tkiva obavljena su na nivou fetalnog abdomena i supraskapularnog područja tokom 31. i 37. nedelje trudnoće. Na osnovu rezultata istraživanja autori su pokazali da je depozicija masnog tkiva povećana u svih trudnica obolelih od dijabetesa, pa čak i u dobro kontrolisanih pacijenata¹¹⁵. Merenjem ASCT-a se neadekvatna maternalna metabolička kontrola može otkriti ranije tokom trudnoće^{114, 116}. Rezultati ove disertacije pokazali su da ASCT u 32. n.g. veće od 6.3 mm može sa velikom senzitivnošću biti marker za postojanje trudničkog šećera, što je značajno za pacijentkinje koje u ranijim skrining procedurama nisu obuhvaćene ili u momentu skrininga nisu razvile oboljenje. Merenje ASCT-a na redovnom ultrazvučnom pregledu ne iziskuje puno vremena i veštine, a povećane vrednosti ovog markera u svakodnevnoj kliničkoj praksi treba da pobude sumnju na postojanje trudničkog šećera i takve pacijentkinje treba uputiti na dalje ispitivanje.

Kao jedan od načina identifikovanja makrozomičnog ploda je i ultrasonografsko merenje debljine mekog tkiva nad humerusom³⁸. Razvoj ultrazvučne dijagnostike pružio je niz novih mogućnosti otkrivanja makrozomije i GDM-a u slučajevima u kojim uobičajenim skrining metodama pregledima ovi entiteti nisu otkriveni. Rezultati ove disertacije su pokazali da kombinacija više ultrazvučnih parametara može povećati uspeh identifikacije makrozomije i GDM u trudnoći. Svaki marker koji bi pomogao u postavljanju dijagnoze makrozomije je od velike važnosti kliničarima da naprave bolji izbor za određivanje optimalnog vremena i načina završavanja porođaja.

Studija Hedriana i saradnika pokazala je da uspešnost sonografske procene veličine fetusa opada značajno kada je AC manja od 90. percentila¹¹⁹. Verovatnoća fetalne makrozomije u slučajevima kada su vrednosti AC ispod 90. percentile, pa čak i u prisustvu trudničkog šećera, je mala, pod uslovom da ponovljeni ultrazvučni pregledi pokazuju normalni rast ploda. Međutim, utvrđeno je da 74% sonografski dijagnostikovane makrozomije otkriveno prilikom primarnog ultrazvučnog pregleda, dok je 50% preostalih slučajeva dijagnostikovano u toku drugog ultrazvučnog pregleda. Ovakvi rezultati pokazuju da merenje ultrazvučnih markera u trećem trimestru prikazuju mala poboljšanja u predikciji veličine ploda¹¹⁹. Rezultati ove disertacije nisu u saglasju sa studijom Schaffer-Graff i saradnika jer je merenje ultrazvučnih

markera u 28, 32. i u 36.n.g. pokazalo relativno konstantnu korelaciju AC i makrozomije ploda, uz zadovoljavajuću senzitivnost i specifičnost.

Sa druge strane, rezultati disertacije su u skladu sa rezultatima studije Loetworawanit i saradnika, gde je potvrđeno da je ultrasonografsko merenje abdominalne circumference praktičan metod i relativno tačan u identifikaciji fetalne makrozomije u ranom predporođajnom period ukoliko je AC veća od 350mm¹²⁰. Pored toga, ova disertacija je pokazala da i u 32.n.g. možemo sa velikom verovatnoćom identifikovati makrozomičan plod ako je AC veći od 298.4mm. Ranija detekcija makrozomije daje značajan vremenski prostor i mogućnost planiranja i delovanja u cilju završavanja porođaja na najbezbedniji mogući način kako za majku, tako i za plod.

Statistički značajna pozitivna korelacija ($p < 0.01$) je nađena između debljine fetalne jetre i OGTT glikemija našte, u 60 min, 120 min i 180 min nakon unosa glukoze kod pacijenata sa trudničkim šećerom. Srednja dužina fetalne jetre kod pacijenata sa trudničkim šećerom iznosila je 41,04 mm, što je bilo statistički značajno više nego kod zdravih pacijenata, gde je ona iznosila 31.09mm. Kada je debljina fetalne jetre tretirana kao potencijalni prognostički faktor za trudnički šećer, debljina fetalne jetre je pokazala izuzetne dijagnostičke performanse.

Analizom ROC krive postavila je cut-off vrednost za debljinu fetalne jetre od 39mm kao prediktora za trudnički šećer, što je rezultiralo senzitivnošću od 71,76%, specifičnošću od 97,56%, pozitivna prediktivna vrednost od 91.0% i negativna prediktivna vrednost od 90.9%. Specifičnost i značaj debljine fetalne jetre je potvrđena velikom površinom ispod ROC krive (90.5%) Debljina fetalne jetre je u značajnoj korelaciji sa rezultatima OGTT, i može da posluži kao validan marker u predikciji za trudnički šećer u populaciji sa povišenim rizikom za isti⁷⁶.

Ova disertacija je pokazala statistički veoma značajnu korelaciju između dužine fetalne jetre u predikciji makrozomije ploda kao i predikciji trudničkog šećera. Priroda veze dokazane korelacije znači da dužina fetalne jetre može biti značajan prediktivni faktor za makrozomiju i trudnički šećer. Ultrazvučna merenja dužine fetalne jetre u predikciji GDM-a tokom 32.n.g. demonstrirala su AUC od 0,815, Sn od 79% i Sp od 74%, što je jedan od rezultata koji dominira ovom disertacijom i u saglasju je sa velikim brojem studija koje su rađene u okviru metaboličkih promena na insulin zavisnim tkivima fetusa kod majki sa trudničkim šećerom.

U predikciji makrozomije dužina fetalne jetre je pokazala značajan rezultat tokom 36.n.g. sa AUC koja je iznosila 0,865, dok su senzitivnost i specifičnost iznosili 81% i 77%.

Kod trudnica sa trudničkim šećerom ultrazvučno merene vrednosti dužine fetalne jetre su značajno više nego u trudnica koje nemaju trudnički šećer što je u saglasju sa studijom koja je takođe koristila dvodimenzionalni ultrazvučni pregled za merenje veličine jetre¹²¹. Objašnjenje ovog fenomena leži u činjenici da je majčina hiperglikemija odgovorna za fetalnu hiperglikemiju i hiperinsulinemiju, što ima uticaj na rast insulin zavisnih tkiva i organa kao što je jetra^{27, 122, 123}.

Studija Andersona i saradnika je pokazala da ultrazvučno merenje dužine fetalne jetre kod dijabetičnih trudnica ima značaj i kao mera monitoringa efektivnosti terapije trudničkog šećera. Ubrzanje fetalnog rasta kod dijabetesa uglavnom se dešava posle 32. nedelje gestacije. Uobičajena ehosonografska metoda merenja fetalnog rasta kod dijabetesa se procenjuje određivanjem fetalne telesne mase i abdominalne circumferencije. Subkutano masno tkivo je prediktor za makrozomiju samo do određene tačke^{27, 24}. Međutim, merljiva razlika u fetalnom rastu je verovatnija da će se naći kod AC i LL zbog veće promene AC-a i LL-a u odnosu na debljine potkožnog masnog tkiva tokom trudnoće. Porast vrednosti LL-a je od 1-1.2 mm nedeljno do 28. nedelje gestacije i 1,70-1,76 mm posle 28. nedelje gestacije^{124, 125}. Rezultati jedne od studija govore u prilog o pozitivne korelacije dužine fetalne jetre i reakcije na OGTT u periodu pre i u tri intervala nakon unošenja glukoze⁷⁶. OGTT je u stvari i oblik fiziološkog testa, zbog čega glikemija pre unošenja glukoze imitira glikemiju naše i glikemijske vrednosti nakon unošenja glukoze imitira unos ugljenih hidrata.

Objašnjenje za primećenu korelaciju može se pronaći u studijama koje pokazuju da su maternalna glikemija našte i postprandijalna glikemija u trudnoćama komplikovanim dijabetom u korelaciji sa veličinom fetusa, korigovanom za porođajnu telesnu masu ili gestacijsku starost trudnoće^{24, 126}.

Ranije kliničke i eksperimentalne studije naglašavaju sposobnost insulina da stimuliše rast fetusa i fetalnih insulin zavisnih organa potvrđujući hipotezu maternalna hiperglikemija – fetalna hiperinsulinemija. Fetalna beta-ćelijska funkcija kod trudnoća komplikovanim trudničkim šećerom u direktnoj je korelaciji sa maternalnom glikemijom, a veličina fetusa korelira direktno sa fetalnom produkcijom insulina tokom druge polovine trudnoće¹²⁷. Pored toga, Susa i autori su otkrili da prolongirano in utero davanje insulina kod zdravih fetusa majmuna uzrokuje značajan rast fetalnog masnog tkiva, jetre i srca, iako ne postoji maternalna hiperglikemija¹²⁸. Naeye je utvrdio da je postmortalno merena dužina jetre fetusa dijabetičnih majki veća za 80% u poređenju sa jetrom kontrolnih uzoraka, a patohistološka analiza utvrdila je da je to posledica ne samo ćelijske hiperplazije i hipertrofije, već i usled povećane količine hematopoetskog tkiva unutar fetalne jetre¹²⁹.

U studiji koja je istraživala vezu između majčinog BMI i ultrazvučno izmerene dužine fetalne jetre, rezultati su pokazali da BMI majke pozitivno korelira sa dužinom fetalne jetre kod svih trudnica, čak i kod onih bez

trudničkog šećera, mada je uočena korelacija bila izraženija i značajnija kod majki sa trudničkim šećerom¹³⁰. Zbog toga su Perović i saradnici u studiji koja je evaluirala korelaciju glikemijskih vrednosti tokom OGTT-a sa dužinom fetalne jetre istovremeno i kontrolisali da li maternalni BMI utiče na uočenu korelaciju. Koristeći moderator model, a nakon prilagođavanja dobijenih rezultata vezanih za BMI trudnice uočene su beznačajne promene u primećenoj korelaciji, a koja je i nakon podešavanja vezanih za BMI ostala visoko statistički značajna⁷⁶. Prema rezultatima multivarijantne logističke analize, dužina fetalne jetre značajno korelira sa trudničkim šećerom nezavisno od BMI.

Povišene AFI vrednosti kod pacijentkinja sa svim tipovima šećerne bolesti u odnosu na zdrave trudnice se objašnjava dugotrajnom hiperglikemijom i povećanim vrednostima HbA1c¹³¹. Moore je predložio tri moguća razloga ove pojave, odnosno povezanosti maternalnog glikemijskog statusa i povećanih AFI vrednosti¹³². Prvo objašnjenje je da maternalna hiperglikemija indukuje fetalnu hiperglikemiju, koja prešavši određen prag rezultuje u osmotskoj diurezi fetusa, a time i većoj produkciji plodove vode. Druga teorija govori o glukozi kao ekvibratoru na placentarnom nivou, koja u slučaju maternalne hiperglikemije dovodi do izosmotskog premeštanja vode u fetalni odeljak i do ekspanzije volumena telesnih tečnosti fetusa i posledičnog povećanja glomerularne filtracije i povećanog stvaranja fetalnog urina. Treća teorija smatra da povećanje količine plodove vode nastaje kao

posledica smanjenog fetalnog gutanja plodove vode, koja nije praćena konkomitantnom promenom fetalne urinacije. U prilog uoćenih rezultata i Moore-ove teorije govore i rezultati studija koje su pokazali da kod trudnica sa loše kontrolisanim glikemijama postoji linearna korelacija AFI centila i telesne mase na rođenju^{41, 133}.

Ovakav odnos kolićine plodove vode i glikemijskih vrednosti potvrđen je i u populaciji trudnica sa rizikom za trudnički šećer u Republici Srbiji. Studije koje su izveli Gojnić i saradnici pokazale su da kod pacijentkinja sa nezadovoljavajućom glikoregulacijom postoje statistički značajno veće AFI vrednosti u odnosu na trudnice sa dobrom glikoregulacijom^{47, 116}.

Ova disertacija je pokazala da vrednosti AFI u 28. nedelji gestacije imaju nešto nižu senzitivnost i specifičnost u predikciji trudničkog šećera kao i u predikciji makrozomije ploda. Međutim, već u 32. nedelji trudnoće, a pogotovo u 36. nedelji gestacije se dešavaju značajne promene u senzitivnosti i specifičnosti vezane za predikciju trudničkog šećera i makrozomije ploda i to u tom smislu da se ove njihove vrednosti značajno povećavaju, govoreći o poboljšanju dijagnostičke validnosti posmatranog parametra napredovanjem gestacije. Brojne studije su evaluirale promene AFI vrednosti u trudnoćama komplikovanim trudničkim šećerom. Jedna od najznačajnijih je ona Kofinasa i saradnika, a koja je pokazala da su neželjeni ishodi trudnoća sa abnormalnim AFI vrednostima, značajno učestaliji ukoliko se radi o trudnoćama komplikovanim dijabetesom³¹. Tačnost sonografski

procenjene telesne mase ploda je u ovoj studiji bila suboptimalna, sa pozitivnom prediktivnom vrednosti koja se kretala u rasponu od 38% do 67%. U skorašnjoj retrospektivnoj studiji koja je poredila 50 makrozomnih terminskih neonatusa sa 100 neonatusa prosečnih za gestacijsku starost, Hackmon i saradnici su pokazali značajnu korelaciju između AFI i porođajne težine u trećem trimestru¹³⁴. Oni su statističkom analizom utvrdili da su AFI veći od 60. percentila i EFBW veći od 71. percentila značajni prediktori za makrozomiju na rođenju, sa pozitivnom prediktivnom vrednošću od čak 85%. U studiji Bensona i saradnika koja je obuhvatila 35 fetusa velikih za gestacionu starost i 377 fetusa sa eutrofičnim rastom u kontrolnoj grupi, pokazano je da povećana količina plodove vode bila prisutna u 17% kod trudnoća sa fetusima velikim za gestacionu starost u odnosu na 8% svih ispitanica kontrolne grupe, što je predstavljalo statistički značajnu razliku. Međutim, iako je ova studija pokazala da je AFI značajno veći kod terminskih trudnoća sa makrozomičnim fetusima, kombinovana primena EFBW i AFI vrednosti nije povećala predikciju makrozomičnih plodova u odnosu na primenu samo EFBW u otkrivanju makrozomije ploda¹³⁵.

Keller i saradnici su pokazali da fetusi trudnica sa dijabetesom tipa I pokazuju ubrzan rast i pre 24. nedelje trudnoće, a analiza ultrazvučno izmerenih AC i HC vrednosti je ukazala da je ovaj rast simetričnog tipa¹³⁶. Dok je drugim studijama pokazano da na ranu akceleraciju fetalnog rasta nivo maternalne glikemije ima manji uticaj u odnosu na genetsku predispoziciju i druge epigenetske faktore, Schaefer-Graf i saradnici su

pokazali da je posle 28. nedelje trudnoće maternalna gojaznost prediktor fetalne makrozomije i fetuse velike za gestacionu starost i to nevezano za maternalnu glikoregulaciju¹³⁷.

6. ZAKLJUČCI

1. Povećane vrednosti debljine fetalnog potkožnog masnog tkiva, fetalne abdominalne cirkumferencije, dužine fetalne jetre i količine plodove vode, a kao četiri važna ultrazvučna markera glikoregulacije trudnice i fetalne makrozomije, su se značajno češće javljali u trudnica obolelih od trudničkog šećera i trudnica sa makrozomijom u odnosu na zdrave trudnice ($p < 0.001$). Kod svih ultrazvučnih markera ustanovljeno je postojanje pozitivne korelacije sa telesnom masom ploda na rođenju u svim posmatranim periodima trudnoće, osim za AFI u 28. nedelji gestacije.

2. Za sve evaluirane ultrazvučne markere određene su cut-off vrednosti u predikciji trudničkog šećera i makrozomije ploda i one su pokazale dobre dijagnostičke performanse, a koje su iskazane kroz vrednosti senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti, kao i pozitivnog i negativnog odnosa verodostojnosti. Time su svi ispitivani ultrazvučni markeri identifikovani kao prediktori šećerne bolesti trudnica i makrozomije ploda.

3. Kao najbolju "cut-off" vrednost ASCT-a u predikciji trudničkog šećera ROC analiza je definisala vrednost veću od 3.8 mm u 28. nedelji trudnoće, 6.3 mm u 32. nedelji gestacije i 7.8 mm u 36. nedelji trudnoće. Ove granične vrednosti su pokazale dobre dijagnostičke performanse izražene kroz vrednost senzitivnosti od 55.8%, specifičnosti od 46.39%, pozitivnog

odnosa verodostojnosti od 1.04 i negativnog odnosa verodostojnosti od 0.95 u 28. nedelji trudnoće. U detekciji trudničkog šećera tokom 32. nedelje trudnoće ASCT ima senzitivnost od 73,21%, specifičnost od 68.94%, pozitivni odnos verodostojnosti od 2.36 i negativni odnos verodostojnosti od 0.39. Tokom 36. nedelje trudnoće ASCT u detekciji trudničkog šećera demonstrirao je senzitivnost od 74.11%, specifičnost od 69.19%, pozitivni odnos verodostojnosti od 2.41 i negativni odnos verodostojnosti od 0.37.

4. U detekciji makrozomije korišćenjem ASCT-a, ROC analiza je kao najbolju „cut-off“ vrednost metode definisala vrednost veću od 3.9mm u 28. nedelji trudnoće, vrednost veću od 6,2mm u 32. nedelji gestacije i vrednost veću od 7.9mm u 36. nedelji trudnoće. Dobre dijagnostičke mogućnosti ovih vrednosti u detekciji makrozomije izražene kroz vrednosti senzitivnosti od 61.54% specifičnosti od 52.97%, pozitivnog odnosa verodostojnosti od 1.31 i negativnog odnosa verodostojnosti od 0.73 u 28. nedelji trudnoće. Tokom 32. nedelje gestacije senzitivnost je iznosila 62,82%, specifičnost 60%, pozitivni odnos verodostojnosti 1.57 i negativni odnos verodostojnosti 0,62. Otkrivanje makrozomije merenjem ASCT-a u 36. nedelji trudnoće imalo je senzitivnost od 78.21%, specifičnost od 69.77%, pozitivni odnos verodostojnosti od 2.59 i negativni odnos verodostojnosti od 0.31.

5. U predikciji trudničkog šećera uz pomoć AC, ROC analiza je kao najbolju graničnu vrednost metode definisala AC veći od 242.6 mm u 28. nedelji trudnoće, veći od 294 mm tokom 32. nedelje gestacije i veći od 331

mm u 36. nedelji graviditeta. Ove „cut-off“ vrednost su pokazale dobre dijagnostičke mogućnosti izražene kroz vrednosti senzitivnosti od 61.76%, specifičnosti od 60.82%, pozitivnog odnosa verodostojnosti od 1.58 i negativnog odnosa verodostojnosti od 0.63 tokom 28. nedelje trudnoće. U 32. nedelji graviditeta, AC je u detekciji GDM-a pokazao senzitivnost od 73.21%, specifičnost od 72.98%, pozitivni odnos verodostojnosti od 2.71 i negativni odnos verodostojnosti od 0.37. Tokom 36. nedelje trudnoće AC je demonstrirao senzitivnost od 75%, specifičnost od 74.49 %, pozitivni odnos verodostojnosti od 2.94 i negativni odnos verodostojnosti od 0.34.

6. U detekciji makrozomije merenjem AC, ROC analiza je definisala kao najbolju „cut-off“ vrednost metode veću od 242.7 mm u 28. nedelji gestacije, veću od 298.4 mm tokom 32. nedelje graviditeta i veću od 339.7 mm u 36. nedelji trudnoće. Ove vrednosti su pokazale dobre vrednosti indeksa dijagnostičke validnosti u svim posmatranim periodima trudnoće. Tako je tokom 28. nedelje trudnoće AC u dijagnostici makrozomije imala senzitivnost od 65.38%, specifičnost od 60.89%, pozitivni odnos verodostojnosti od 1.67, dok je negativni odnos verodostojnosti bio 0.57. Ove vrednosti u 32. nedelji trudnoće su bile 78.21% za senzitivnost, 78.14% za specifičnost, dok su pozitivni i negativni odnos verodostojnosti bili 3.58 i 0.28. Merenje AC u detekciji makrozomije u 36. nedelji gestacije imalo je senzitivnost od 83.33%, specifičnost od 81,16%, pozitivni odnos verodostojnosti od 4.42 i negativni odnos verodostojnosti od 0.21.

7. Kao najbolju „cut-off“ vrednost LL u predikciji trudničkog šećera, ROC analiza je definisala vrednost veću od 39mm u 23. nedelji, od 40.5mm u 28. nedelji, od 47.1mm u 32. nedelji i veći od 52.9mm u 36. nedelji trudnoće. Tokom 23. nedelje trudnoće LL u detekciji GDM-a ima senzitivnost od 71.76%, specifičnost od 97.56, negativnu prediktivnu vrednost od 90.9%, pozitivnu prediktivnu vrednost od 91.0%. Tokom 28. nedelje trudnoće senzitivnost LL-a iznosi 61.76%, specifičnost 61.34%, pozitivni odnos verodostojnosti 1.60 i negativni odnos verodostojnosti 0.62. U 32. nedelji graviditeta LL je demonstrirala senzitivnost od 78.57%, specifičnost od 74.75%, pozitivni odnos verodostojnosti od 3.11 i negativni odnos verodostojnosti od 0.29. Tokom 36. nedelje trudnoće LL je imala senzitivnost od 78.57%, specifičnost od 73.48%, pozitivni odnos verodostojnosti 2.96 i negativni odnos verodostojnosti od 0.29.

8. ROC analiza je kao najbolju „cut-off“ vrednost LL u predikciji makrozomije definisala onu veću od 41 mm u 28.n.g, veću od 47.8mm u 32. n.g, i veću od 53.4mm u 36.n.g. Dobre dijagnostičke performance u 28.n.g. iskazane su kroz vrednost senzitivnosti od 69.23%, specifičnosti od 68.32%, pozitivnog i negativnog odnosa verodostojnosti od 2.19 i 0.45. Tokom 32.n.g. LL je demonstrirao senzitivnost od 79.49%, specifičnost 74.19%, pozitivni odnos verodostojnosti od 3.08 i negativni odnos verodostojnosti od 0.28. U predikciji makrozomije u 36.n.g. LL je imao senzitivnost 80.77%, specifičnost 76.74%, pozitivni odnos verodostojnosti 3.47 i negativni odnos verodostojnosti od 0.25.

9. Kao najbolju „cut-off“ vrednost AFI u predikciji trudničkog šećera, ROC analiza je izdvojila vrednost od od 144mm u 28. nedelji, od 149 mm u 32. nedelji i 144mm u 36. nedelji trudnoće. Tokom 28. nedelje trudnoće AFI ima senzitivnost od 61.76%, specifičnost od 58.76%, pozitivni odnos verodostojnosti od 1.50 i negativni odnos verodostojnosti od 0.65. U 32. nedelji trudnoće AFI ima senzitivnost od 71.43%, specifičnost od 70.45%, pozitivni odnos verodostojnosti od 2.42 i negativni odnosi verodostojnosti od 0.41. Senzitivnosti od 73.21%, specifičnost od 69.19%, pozitivni odnos verodostojnosti od 2.38 i negativni odnos verodostojnosti od 0.39 su demonstrirani primenom meranja AFI vrednosti u 36. nedelji gestacije.

10. U predikciji makrozomije merenjem AFI vrednosti ROC analiza je rezultat AFI od 141mm u 28. nedelji, od 151mm u 32. nedelji i 149mm u 36. nedelji trudnoće definisala kao najbolje „cut-off“ vrednosti metode. Granična vrednost AFI u 28. nedelji trudnoće ima senzitivnost od 53.85%, specifičnost od 50%, pozitivni odnos verodostojnosti od 1.08 i negativni odnos verodostojnosti od 0.92. Tokom 32. nedelje gestacije senzitivnost je iznosila 70.51%, specifičnost 69.77%, pozitivni odnos verodostojnosti 2.33 i negativni odnos verodostojnosti 0.42. U 36. nedelji trudnoće u otkrivanju makrozomije AFI je pokazala senzitivnost od 73.08%, specifičnost od 71.40%, pozitivni odnos verodostojnosti od 2.55 i negativni odnos verodostojnosti od 0.38 .

7. LITERATURA

1. Preece R, Jovanovic L. New future diabetes therapies are they safe during pregnancy? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002; 12 (6): 365-75.
2. Kurmanavicius J, Burkhardt T, Wisser J, Huch R. Ultrasonographic fetal weight estimation: accuracy of formulas and accuracy of examiners by birth weight from 500 to 5000 g. *J Perinat Med.* 2004; 32 (2):155-61.
3. Ratanasiri T, Jirapornkul S, Somboonporn W, Seejorn K, Patumnakul P. Comparison of the accuracy of ultrasonic fetal weight estimation by using the various equations. *J Med Assoc Thai.* 2002; 85(9):962-7.
4. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Kjos SL. The accuracy of intrapartum ultrasonographic fetal weight estimation in diabetic pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology* 1997; 177:503-6.
5. Baum JD, Gussman D, Wirth III JC. Clinical and patient estimation of fetal weight vs. ultrasound estimation. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2002; 57(9):558-9.

6. Chauhan SP, Meydrech EF, Washburne JF, Hudson JL, Martin RW Jr, Morrison JC. Clinical estimate of birth-weight in labour: factors influencing its accuracy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1993; 33 (4): 371-3.
7. Chauhan SP, Lutton PM, Bailey KJ, Guerrieri JP, Morrison JC. Intrapartum clinical, sonographic and parous patients' estimates of newborn birth weight. *Obstetrics and gynecology*, 1992, 79: 956-8.
8. Chauhan SP, Hendrix NW, Magann EF, Morrison JC, Kenney SP, Devoe LD. Limitations of clinical and sonographic estimates of birth weight: experience with 1,034 parturients. *Obstetrics and gynecology*, 1998; 91: 72-7.
9. Chauhan SP, Sullivan CA, Lutton TC, Magann EF, Morrison JC. Parous patients' estimate of birth weight in postterm pregnancy. *Journal of perinatology*, 1995, 15:192-4.
10. Chauhan SP, Lutton TC, Bailey KJ, Morrison JC. Intrapartum prediction of birth weight: clinical versus sonographic estimation based on femur length alone. *Journal of obstetrics and gynaecology*, 1993, 81 (51): 695-7.
11. Baum JD, Gussman D, Wirth JC 3rd. Clinical and patient estimation of fetal weight vs. ultrasound estimation. *Journal of reproductive medicine*, 2002, 47(3):194-8.

12. Ashrafganjooei T, Naderi T, Eshrati B, Babapoor N. Accuracy of ultrasound, clinical and maternal estimates of birth weight in term women. *East Mediterr Health J.* 2010; 16 (3): 313-7.
13. Campbell S, Wilkin D. Ultrasonic measurement of fetal abdomen circumference in the estimation of fetal weight. *Br J Obstet Gynaecol* 1975; 82: 689-697.
14. Shepard MJ, Mehardis VA, Berkowity RL et al An evaluation of two equation for predicting fetal weight by ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 47-51.
15. Hadlock FP, Harrist RB, Fearneyhough TC. Use of femur length/abdominal circumference ratio in detecting the macrosomic fetus. *Radiology* 1985; 154:503-505.
16. Langer O. Fetal macrosomia: etiologic factors. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 283.
17. Colman A, Maharaj D, Hutton J, Tuohy J. Reliability of ultrasound estimation of fetal weight in term singleton pregnancies. *N Z Med J* 2006; 119: U2146.

18. Bernstein I, Catalano P. Influence of fetal fat on the ultrasound estimation of fetal weight in diabetic mothers. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 561-563.
19. Mongelli M, Benzie R. Ultrasound diagnosis of fetal macrosomia: a comparison of weight prediction models using computer simulation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 500–503.
20. Catalano PM, Tyzbir ED, Allen SR, McBean JH, McAuliffe TL: Evaluation of fetal growth by estimation of neonatal body composition. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 46– 50.
21. Wong SF, Chan FY, Cincotta RB, Oats JJ, McIntyre HD. Sonographic estimation of fetal weight in macrosomic fetuses: diabetic versus non-diabetic pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41: 429–432.
22. Crane SS, Avallone DA, Thomas AJ, Catalano PM. Sonographic estimation of fetal body composition with gestational diabetes mellitus at term. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 849–854.
23. Kehl RJ, Krew MA, Thomas A, Catalano PM. Fetal growth and body composition in infants of women with diabetes mellitus during pregnancy. *J Matern Fetal Med* 1996; 5: 273–280.

24. Bethune M, Bell R. Evaluation of the measurement of the fetal fat layer, interventricular septum and abdominal circumference percentile in the prediction of macrosomia in pregnancies affected by gestational diabetes. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2003; 22: 586–590.
25. Petrikovsky BM, Oleschuk C, Lesser M, Gelertner N, Gross B. Prediction of fetal macrosomia using sonographically measured abdominal subcutaneous tissue thickness. *J Clin Ultrasound* 1997; 25: 378–382.
26. Whitelaw A. Subcutaneous fat in newborns infants of diabetic mothers: an indication of quality of diabetic control. *Lancet* 1977; 1: 15-18.
27. Chauhan SP, West DJ, Scardo JA, Boyd JM, Joiner J, Hendrix NW. Antepartum detection of macrosomic fetus: clinical versus sonographic, including soft-tissue measurements. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 639–642.
28. Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, Harman CR, Lange IR. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. II. The relationship of increased amniotic fluid volume to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 250–254.

29. Varma TR, Bateman S, Patel RH, Chamberlain GV, Pillai U. The relationship of increased amniotic fluid volume to perinatal outcome. *Int J Gynecol Obstet* 1988;27: 327-333.
30. Devoe LD, Youssef AA, Castillo RA, Croom CS. Fetal biophysical activities in third-trimester pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:298-303.
31. Kofinas A, Kofinas G. Differences in amniotic fluid patterns and fetal biometric parameters in third trimester pregnancies with and without diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006; 19: 633-8.
32. Landon MB, Gabbe SG: Diabetes in pregnancy. *High Risk Pregnancy Management Options*. 2nd edition London, W.B. Saunders 1999; 38: 665-684.
33. Kaufman H, Coleman S, Ganzeier G: Prepregnancy body mass index and pregnancy outcome. *Obstetrics & Gynecology* 2001; 97: 4: 71-73.
34. Rodrigues T, Teles TP, Barros H: Risk factors for macrosomia in infants of non-diabetic women. *Arquivos De Medicina* 1999; 5: 20-23.
35. Lipscom KR, Gregory K, Shaw K. The outcome of macrosomic infants Weighing at least 4500 gram. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 558-564.

36. <http://www.tdh.State.tx.us/wichd/nut/pdf/337pdf>. History of Birth of Large for Gestational Age Infant.
37. Cunningham, MacDonald, Gant, Leveno: Fetal growth disorders-Macrosomia. In: William's Obstetrics, 21st edition 2001. USA. Appleton and Lange, chapter 29:744-764.
38. Al-Hilli NMS. Antepartum Detection of Macrosomic Fetus: Clinical Versus Sonographic, Including Humeral Soft Tissue Thickness. Medical Journal of Babylon 2009; 6 (2): 217-227.
39. American Diabetes Association Diagnosis and classification of diabetes mellitus (Position Statement). Diabetes Care 2009; 32 (Suppl. 1): S62-S67.
40. Metzger BE, Coustan DR.: Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: the organizing committee. Diabetes Care 1998; 21(Suppl. 2): B161-B167.
41. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnostic and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010; 33: 676-682.

42. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, Mc-Dowell MA, Tabak CJ, Flegal DM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA* 2006; 295:1549–1555.
43. Naylor CD, Phil D, Sermer M, Chen E, Farine D: Selective screening for gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1997; 337: 1591–1596.
44. American Diabetes Association: Gestational diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl. 1): S88–S90.
45. The Guide to Clinical Preventive Services 2014: Recommendations of the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 May. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK235846/>
46. Mikola M, Hiilesmaa V, Halttunen M, Suhonen L, Tiitinen A: Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16: 226–229.
47. Gojnic M, Stefanovic T, Perovic M, Arsic B, Garalejic E, Micic J, Maricic Z, Ratkovic R, Ljubic A. Prediction of fetal macrosomia with ultrasound parameters and maternal glycemic controls in gestational diabetes mellitus. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2012; 39 (4):512-5.

48. Metzger BE, Coustan DM, Organizing Committee: Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 (Suppl. 2): B161–B167.
49. American College of Obstetrics and Gynecologists Committee on Practice Bulletins - Obstetrics: Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001; 98 (30): 525–538.
50. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl. 1): S5–S20.
51. Spellacy WN, Miller S, Winegar A, Peterson PQ. Macrosomia- maternal characteristics and infant complications. *Obstet Gynecol.* 1985; 66 (2):158-64.
52. Larciprete G, Valensise H, Vasapollo B, Novelli GP, Parretti E, Altomare F, Di Pierro G, Menghini S, Barbati G, Mello G, Arduini D. Fetal subcutaneous tissue thickness (SCTT) in healthy and gestational diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 22 (6): 591-7.

53. Durnwald C, Huston-Presley L, Amini S, et al: Evaluation of body composition of large-for-gestational-age infants of women with gestational diabetes mellitus compared with women with normal glucose levels. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 804-8.

54. Melamed N, Yogev Y, Meizner I, Mashiach R, Ben-Haroush A. Sonographic prediction of fetal macrosomia: the consequences of false diagnosis. *J Ultrasound Med.* 2010; 29 (2): 225-30.

55. Mulik V, Usha Kiran TS, Bethal J, Bhal PS. The outcome of macrosomic fetuses in a low risk primigravid population. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003; 80 (1): 15-22.

56. Johns K, Olynik C, Mase R, Kreisman S, Tildesley H. Gestational diabetes mellitus outcome in 394 patients. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28: 122–127.

57. Kjos AL, Buchanan TA: Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 1749-1756.

58. Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 869–873.

59. De Luca AK, Nakazawa CY, Azevedo BC, Rudge MV, De Araujo Costa RA, Calderon IM. Influence of glycemic control on fetal lung maturity in gestations affected by diabetes or mild hyperglycemia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 1036–1040.
60. O'Sullivan JB, Charles D, Mahan CM, Dandrow RV: Gestational diabetes and perinatal mortality rate. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116: 901- 904.
61. Wood SL, Sauve RS, Ross S, Brant R, Love E: Prediabetes and perinatal mortality. *Diabetes Care* 2000; 23:1752-1754.
62. Girz BA, Divon MY, Merkatz IR: Sudden fetal death in women with well-controlled, intensively monitored gestational diabetes. *J Perinatol* 1992; 12: 229–233.
63. Metzger BE, Coustan DM, Organizing Committee: Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 (Suppl. 2): B161–B167.
64. Kjos AL, Buchanan TA: Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 1749–1756.

65. Reece EA. The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2010; 23(3): 199–203.
66. Reece EA, Homko CJ. Diabetes mellitus and pregnancy. In: Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Nygaard I, editors. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 10th ed Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA: 2008. pp. 246–56.
67. Vohr BR, Boney CM. Gestational diabetes: the forerunner for the development of maternal and childhood obesity and metabolic syndrome? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21:149–157.
68. Yogev Y, Xenakis EM, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191(5): 1655-60.
69. O'Sullivan JB: Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA* 1982; 248: 949-52.
70. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL. Diabetes. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY, eds. *Williams Obstetrics*, 23rd Edition, New York, NY: The McGraw-Hill Companies, Inc, 2010: 1104-1125.

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

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

73. Vintzileos AM, Neckles S, Campbell WA, Andreoli JW Jr, Kaplan BM, Nochimson DJ. Fetal liver ultrasound measurements during normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 477-80.

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

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

76. Perovic M, Gojnic M, Arsic B, Pantic I, Stefanovic T, Kovacevic G, Kovacevic M, Garalejic E, Dugalic S, Radakovic J, Babic U, Isenovic ER. Relationship

between mid-trimester ultrasound fetal liver length measurements and gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 2015; 7 (4): 497-505.

77. O'Reilly-Green C, Divon M. Sonographic and clinical methods in the diagnosis of macrosomia. *Clin Obstet Gynecol*. 2000; 43:309-320.

78. Gull I, Fait G, Har-Toov J, Kupferminc MJ, Lessing JB, Jaffa AJ, Wolman I. Prediction of fetal weight by ultrasound: the contribution of additional examiners. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 57-60.

79. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005; 16; 352 (24): 2477-86.

80. Hod M, Yogev Y. Goals of metabolic management of gestational diabetes: is it all about the sugar? *Diabetes Care*. 2007 Jul;30 Suppl 2: S180-7.

81. Ministry of Health Report: 1929 Memorandum on Antenatal Clinics: Their Conduct and Scope. London, His Majesty's Stationery Office, 1930.

82. O'Sullivan JB, Mahan C. Criteria of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004; 31:243-256.

83. Bonomo M, Gandini ML, Mastropasqua A, Boghen C, Vallentini U, Faden D, et al. Which cut off level should be used in scrining for glucose intolerance in pregnancy? AmJ Obstet Gynecol 1998; 179 (1):179- 85

84. Carpenter MW, Couster DR.Criteria for screening testsfor gestational diabetes. AmJ Obstet Gynecol 1982; 144: 786-73.

85. Berger H, Mathew S. Conterpoint: Selective screening for Gestational Mellitus. Diabetes care 2010; 33: 31-9.

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

87. Montagna T, Lippi G, Targher G, Fava C, Guidi GS. Glucose Challenge Test does not predict Gestational Diabetes Mellitus. Inter Med 2008; 47: 1171-74.

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

89. Perkins JM, Dunn JP, Jagasia SM. Perspecyives in Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Screening, Diagnosis, and Treatment. Clinical Diabetes 2007; 6 (25):57-62.

90. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational Diabetes: The need of a common ground. *Lancet* 2009; 373: 1789-96.
91. HAPO Study Cooperative research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *NEJM* 2008; 1991-2002.
92. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, Lernmark A, Metzger BE, Nathan DM; National Academy of Clinical Biochemistry; Evidence-Based Laboratory Medicine Committee of the American Association for Clinical Chemistry. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011; 34 (6): e61-99.
93. National Collaboratiig Centre for Women's and Children's Health: Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Woman. London, Royal College of Obstetricians and Gynecology, 1993.
94. Stanenberg M, Agarwal N, Rahman F, Sheth K, al Sedeiry S, De Vol E. Frequency of HLA genes et islet cell antibodies (ICA) and result of post partum oral glucose tolerance test (OGTT) in Saudi Arabian women with abnormal OGTT during pregnancy *Diabetes Res*. 1990; 14(1) :9-13.

95. Stanenberg M, Agarwal N, Rahman F, Sheth K, al Sedeiry S, De Vol E. Frequency of HLA genes et islet cell antibodies (ICA) and result of post partum oral glucose tolerance test (OGTT) in Saudi Arabian women with abnormal OGTT during pregnancy *Diabetes Res.* 1990; 14 (1): 9-13.

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

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

98. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. Clinical guideline 63, 2008. www.nice.org.uk/CG063fullguideline.

99. Waugh N, Scotland G, McNamee P, Gillett M, Brennan A, Goyder E, Williams R, John A: Screening for type 2 diabetes: literature review and economic modelling. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1-125.

100. Breitwieser JA, Meyer RA, Sperling MA, Tsang RC, Kaplan S. Cardiac septal hypertrophy in hyperinsulinemic infants. *J Pediatr.* 1980; 96 (3 Pt 2): 535-9.
101. Hornberger LK. Maternal diabetes and the fetal heart. *Heart.* 2006; 92 (8): 1019-21.
102. Sharland GK, Allan LD. Normal fetal cardiac measurements derived by cross-sectional echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992; 2 (3): 175-81.
103. Larciprete G, Valensise H, Vasapollo B, Novelli GP, Parretti E, Altomare F, Di Pierro G, Menghini S, Barbati G, Mello G, Arduini D. Fetal subcutaneous tissue thickness (SCTT) in healthy and gestational diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 22 (6): 591-7.
104. Badalian SS, Fox HE, Baxi LV, Chao CR. Doppler ultrasound characteristics of fetal nasal flow in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *J Matern Fetal Med.* 1996; 5 (4): 206-10.
105. Zamłyński J, Bodzek P, Olejek A, Mańka G, Grettka K, Kobylec-Zamłyńska B. Correlation between amniotic fluid index (AFI) and glucose concentration in amniotic fluid, glycaemia, glycosylated haemoglobin concentration during

normal pregnancy and pregnancy complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *Med Wieku Rozwoj.* 2005; 9 (3 Pt 1): 407-16.

106. Vink JY, Poggi SH, Ghidini A, Spong CY. Amniotic fluid index and birth weight: is there a relationship in diabetics with poor glycemic control? *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195 (3): 848-50.

107. Maulik D, Lysikiewicz A, Sicuranza G. Umbilical arterial Doppler sonography for fetal surveillance in pregnancies complicated by pregestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002; 12 (6): 417-22.

108. Bethune M, Bell R. Evaluation of the measurement of the fetal fat layer, interventricular septum and abdominal circumference percentile in the prediction of macrosomia in pregnancies affected by gestational diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 22 (6): 586-90.

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

110. Guariglia L1, Rosati P, Bartolozzi F. Cardiac circumference measurement: possible screening tool in early pregnancy for anomalous cardiac development. *Fetal Diagn Ther.* 2006; 21 (1): 134-9.

111. Awadh AM, Prefumo F, Bland JM, Carvalho JS. Assessment of the intraobserver variability in the measurement of fetal cardiothoracic ratio using ellipse and diameter methods. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 28 (1): 53-6.
112. Rossi AC, Vimercati A, Greco P, Baldassarra PF, Lestingi D, Laforgia N, Mautone A, Selvaggi L. Echographic measurement of subcutaneous tissue as fetal growth index. *Acta Biomed Ateneo Parmense.* 2000; 71 (Suppl 1): 379-82.
113. Vimercati A, Scioscia M, Coluccia A, Maiorano A, Lonero Baldassarra F, Panella E. Fetal subcutaneous adipose tissue and gestational diabetes mellitus. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2006; 28 (4): 468-71.
114. Perović M, Garalejić E, Gojnić M, Arsić B, Pantić I, Bojović DJ, Fazlagić A, Gardiner H. Sensitivity and specificity of ultrasonography as a screening tool for gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25 (8): 1348-53.
115. Greco P, Vimercati A, Hyett J, Rossi AC, Scioscia M, Giorgino F, Loverro G, Selvaggi L. The ultrasound assessment of adipose tissue deposition in fetuses of well controlled insulin-dependent diabetic pregnancies. *Diabetic medicine* 2003; 20:858-862.

116. Gojnic M, Perovic M, Pervulov M, Ljubic A. The effects of adjuvant insulin therapy among pregnant women with IGT who failed to achieve the desired glycemia levels by diet and moderate physical activity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25 (10): 2028-34.
117. Bethune M, Bell R. Evaluation of the measurement of the fetal fat layer, interventricular septum and abdominal circumference percentile in the prediction of macrosomia in pregnancies affected by gestational diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 22(6): 586-90.
118. Jovanovic L. The role of continuous glucose monitoring in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2000; 2 Suppl 1: S67-S71.
119. Hedriana H, Moore T. A comparison of single versus multiple growth ultrasound examinations in predicting birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 1600-1604.
120. Loetworawanit R, Chittacharoen A, Sututvoravut S. Intrapartum fetal abdominal circumference by ultrasonography for predicting fetal macrosomia. *J Med Assoc Thai.* 2006; 89 (Suppl 4): S60-4.
121. Roberts AB, Mitchell J, Murphy C, Koya H, Cundy T. Fetal liver length in diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1308-12.

122. Roberts AB, Mitchell JM, Pattison NS. Fetal liver length in normal and isoimmunized pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 42-46.

123. Vintzileos AM, Neckles S, Campbell WA, Andreoli JW Jr, Kaplan BM, Nochimson DJ. Fetal liver ultrasound measurements during normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 477-480.

124. Roberts AB, Mitchell JM, Pattison NS. Fetal liver length in normal and isoimmunized pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 42-46.

125. Liu Z, Chang C. Ultrasonic measurement of fetal liver length and its clinical significance. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2001; 36: 140-141.

126. Liu Z, Chang C. Ultrasonic measurement of fetal liver length and its clinical significance. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2001; 36: 140-141.

127. Metzger BE. Biphasic effects of maternal metabolism on fetal growth. Quintessential expression of fuel-mediated teratogenesis. *Diabetes* 1991; 40 Suppl 2: 99-105.

128. Susa JB, McCormick KL, Widness JA, et al. Chronic hyperinsulinemia in the fetal rhesus monkey: effects on fetal growth and composition. *Diabetes* 1979; 28 (12): 1058-63.

129. Naeye RL. Infants of Diabetic Mothers: A Quantitative, Morphologic Study. *Pediatrics* 1965; 35: 980-8.

130. Mackic M, Gojnic M, Stefanovic T, et al. Correlation of maternal BMI with fetal liver ultrasound measurements in Gestational Diabetes Mellitus. *Materia Medica* 2013; 29(2): 837-40.

131. Zamlynski J, Bodezek P, Olejek A, Manka G, Grettka K, Kobylec Zamlynski B. Correlation between amniotic fluid index (AFI) and glucose concentration during normal pregnancy and pregnancy complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *Med.Wieku Rozwoj.* 2005; 9 (3Pt1): 406-16.

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

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

134. Hackmon R, Bornstein E, Ferber A, Horani J, O'Reilly Green CP, Divon MY. Combined analysis with amniotic fluid index and estimated fetal weight for prediction of severe macrosomia at birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196 (4): 3331-4.

135. Benson CB, Coughlin BF, Doubilet PM. Amniotic fluid volume in large-for-gestational-age fetuses of nondiabetic mothers. *J Ultrasound Med* 1991; 10: 149-51.

136. Keller J, Metzger B, Dooley SL, Tamura RK, Sabbagha RE, Freinkel N: Infants of diabetic mothers with accelerated fetal growth by ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 893–897.

137. Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Fauzan OH, Bühling KJ, Siebert G, Bühler C, Ladendorf B, Dudenhausen JW, Vetter K. A randomized trial evaluating a predominantly fetal growth-based strategy to guide management of gestational diabetes in Caucasian women. *Diabetes Care.* 2004; 27 (2): 297-302.

PERSONALNA BIOGRAFIJA-TOMISLAV STEFANOVIĆ

Rođen je 1963. godine u Šapcu, gde je završio osnovnu školu i gimnaziju kao dobitnik Vukove diplome za ostvarenu prosečnu ocenu od 5,0 i Alasove diplome za fiziku. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisao je 1982. godine i završio ga 1989. godine, prosečna ocena 8,14. Državni ispit položio je 1990. godine.

Prvo radno iskustvo stekao je u Ustanovi za hitnu medicinsku pomoć i u Domu zdravlja Medicinskog centra "dr Laza Lazarević", Šabac, kao lekar opšte medicine. Specijalizaciju iz ginekologije i akušerstva započinje 1992. godine u Ginekološko-akušerskoj klinici "Narodni Front", Beograd. Specijalistički ispit polaže 1997. godine sa odličnom ocenom i zapošljava se u Bolnici za ginekologiju i akušerstvo Kliničko-bolničkog centra "Zemun", Beograd. Magistarske studije iz Humane reprodukcije na Medicinskom fakultetu u Beogradu upisao 1998. godine, a 2003. godine odbranio tezu "Značaj određivanja serumskog beta horionskog gonadotropina, ultrazvuka i laparoskopije u ranoj dijagnostici vanmaterične trudnoće". Na istom fakultetu je odbranio supspecijalistički rad iz oblasti steriliteta i infertiliteta pod nazivom "Korelacija histerosalpingografije i laparoskopije u ispitivanju prohodnosti jajovoda kod žena sa infertilitetom tuboperitonealnog porekla" 2004. godine.

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije dodelilo mu je zvanje Primarijusa 2008. godine.

Obavio je brojna stručna usavršavanja i vlada velikim brojem visoko-specijalizovanih dijagnostičkih i terapijskih procedura, primenjenih u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Pohađao je Kurs iz laparoskopske hirurgije sa teorijskom i praktičnom nastavom, Školu za primenu ultrazvuka u medicini, biologiji i veterini Srbije, edukaciju iz oblasti "Dijagnostika i vođenje multifetalnih trudnoća". Usavršavanje iz oblasti vantelesne oplodnje i endoskopske hirurgije obavio je u Kliničkom centru Ljubljana, Slovenija, 2005. godine.

Od juna 2012. godine je Upravnik Bolnice za ginekologiju i akušerstvo Kliničko-bolničkog centra "Zemun", Beograd.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a TOMISLAV STEFANOVIĆ

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

KORELACIJA ULTRAZVUČNIH POKAZATELJA FETALNE
MAKROZOMIJE I PARAMETARA KONTROLE GLIKEMIJE U TRUDNOĆI

- 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, 29.02.2016.

Tomislav Stefanović

Prilog 1.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora TOMISLAV STEFANOVIĆ

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada KORELACIJA ULTRAZVUČNIH POKAZATELJA FETALNE MAKROZONIJE
I PARAMETARA KONTROLE GLIKEMIJE U TRUDNOĆI

Mentor Prof. dr Miroslava Gojnić Dugalić

Potpisani TOMISLAV Ž. STEFANOVIĆ

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, 29.02.2016.

Tomislav Stefanović

Prilog 2.

Izjava o korišćenju

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

KORELACIJA ULTRAZVUČNIH POKAZATELJA FETALNE
MAKROZOMIJE I PARAMETARA KONTROLE GLIKEMIJE U TRUDNOĆI

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 poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 29.02.2016.

Mouab es fnd

Prilog 3.