

Kontroverze skrininga gestacionog dijabetesa i uloga ultrasonografije kao alternativne metode skrininga

Perović Milan

Ginekološko-akušerska klinika „Narodni front“, Beograd

Gestational diabetes screening controversy and the role of ultrasonography as an alternative method of screening

Perovic Milan

Gynecology and Obstetrics Clinics “Narodni front”, Belgrade

Apstrakt

Postoje kontroverze vezane za vreme, vrstu i metod skrininga gestacionog dijabetesa, kao i za populaciju trudnica koju treba podvrgnuti skriningu. Iako najšire primjenjen, glucose challenge test, kao i alternativne metode skrininga različitim glikemijskim vrednostima, ne pokazuju dovoljno visoku specifičnost. Zato se traže alternativne metode skrininga. Osim o kontroverzama skrininga, ovaj pregledni članak razmatra ulogu ultrasonografije u detekciji bolesti.

Ključne reči: placenta, fetalna makrozomija, polyhydramnion

Abstract

There are controversies regarding the timing, applied method and the type of screening for Gestational Diabetes Mellitus (GDM), as well concerning the population of pregnant women whom should be screened. Although the most widely implemented, glucose chalange test (GCT), together with other alternative methods of screening with different glycemia values, do not demonstrate sufficient sensitivity. That is the reason for searching alternative screening methods. Besides the screenig controversies, this review article discuss the potential role of ultrasonography in detection of GDM.

Key words: placenta, fetal macrosomy, polyhydramnion

Uvod

Šećerna bolest trudnica, Gestational Diabetes Mellitus (GDM) je dijabet nastao ili prvi put otkriven tokom trudnoće i ne uključuje samo bolest otkrivenu uobičajenim skriningom između 24. i 28. nedelje trudnoće, već obuhvata i bilo koji tip dijabetesa prvi put dijagnostikovan u trudnoći¹. Značaj GDM-a leži u njegovom uticaju na perinatalni morbiditet (PMb) i mortalitet (PMt) i u identifikaciji rizika nastanka dijabetes melitusa tipa 2 (T2DM) kasnije tokom života. Globalne epidemiske razmere T2DM-a, zahtevaju primenu radikalnih preventivnih mera, kako bi smanjili stope njegovog mortaliteta i morbiditeta. Stope PMt i PMb u GDM-u su u prošlosti varirale. Danas su slične onima u opštoj populaciji trudnica, što savremena medicinska „mudrost“ pripisuje pravovremenoj dijagnozi i tremanu GDM-a². Da bi smo lečili GDM, asimptomatski entitet, prvo moramo obaviti skrining, a potom postaviti i dijagnozu.

Rizične grupe za nastanak šećerne bolesti trudnica

U cilju smanjenja opterećenja zdravstvenog sistema nastalog uvođenjem skrininga svih trudnica na GDM, takozvanog univerzalnog skrininga, razvijen je koncept selektivnog skrininga. Selektivni skrining, originalno osmišljen na osnovu podataka iz lične i porodične anamneze, ima za cilj identifikaciju visoko-rizične populacije koja bi bila podvrgнутa skriningu, umesto testiranja svih trudnica univerzalnim skriningom³. Na taj način su definisane grupe žena sa različitim nivoom rizika nastanka GDM-a. Epidemiološke studije su pokazale da se GDM češće javlja u pojedinim populacijama, a one su nazvane visoko-rizičnim grupama. Brojna nacionalna i internacionalna stručna udruženja formirala su skrininga, dijagnostike i lečenja GDM-a⁴. Najveći

broj smernica dobre kliničke prakse je podelilo trudnice u grupe visokog i niskog rizika, dok neke pacijente klasifikuju u grupe niskog, srednjeg i visokog rizika za GDM-a⁵.

Multivariantna regresiona analiza je kao nezavisne prediktore bolesti identifikovala starost, rasu i indeks telesne mase, body mass index (BMI). Postoje i drugi prediktori, kao što je sindrom policističnih jajnika (PCOS)^{6,7}, mada neke studije negiraju njegov značaj u predikciji bolesti^{8,9}. Trudnoća je vid „skrining testa“ kasnijeg nastanka T2DM. Fiziološke promene trudnoće su kratkotrajan izlet organizma u metabolički sindrom. U njih spadaju relativna insulinska rezistencija, hiperlipidemija, porast koncentracija faktora koagulacije, up-regulacija inflamatorne kaskade i leukocitoza, a one su van trudnoće faktori rizika nastanaka T2DM i kardiovaskularne bolesti. Zato su neželjeni ishodi trudnoće (pobačaji, rođenje mrtvog deteta ili dete porodljene mase veće od 4000 g) prediktori metaboličkih i vaskularnih bolesti koje će se javiti kasnije u životu¹⁰.

Trudnice se u visoko-rizičnu populaciju svrstavaju na osnovu anamnestičkih podataka o postojanju faktora rizika i/ili ako su u aktuelnoj trudnoći razvile stanja koja često prate trudnoće komplikovane GDM-om. Asimetrična akceleracija fetalnog rasta, polihidramnion i određeni vidovi fetalnog ponašanja (na primer, intenzivirani fetalni respiratori pokreti) su ultrazvučni prediktori GDM-a. Faktori rizika GDM-a su podeljeni na maternalne i na faktore rizika u aktuelnoj trudnoći (asimetrična akceleracija fetalnog rasta i polihidramnion). Maternalni faktori rizika obuhvataju BMI veći od 30 kg/m², GDM, pobačaji i rođenje bebe telesne mase veće od 4000 g u prethodnim trudnoćama, porodična istorija dijabetesa (rođak prvog kolena), etnička i rasna pripadnost populaciji sa visokom prevalencom T2DM, metabolički sindrom, PCOS, Acantosis nigra, Hashimoto tireoiditis, upotreba kortikosteroida u lečenju osnovne bolesti.

Kontroverze skrininga šećerne bolesti trudnica

Skrining ove bolesti prate kontroverze: koga i kada podvrgnuti skriningu, koji metod koristiti i koji je način dalje evaluacije osoba sa pozitivnim rezultatom skrininga testa¹¹? Ne postoje dokazi adekvatnog kvaliteta o skriningu, dijagnostici i terapiji GDM-a. Koncept GDM-a je nastao na riziku nastanka T2DM, a ne na osnovu ishoda trudnoća komplikovanih prisustvom ove bolesti i popularizovan je pre nastanka medicine zasnovane na dokazima (EBM). Kriterijum za GDM dijagnozu propisuje minimalne, a ne i maksimalne vrednosti glikemije u intoleranciji glukoze, tako da bilo koja grupa trudnica klasifikovana u GDM može sadržati i glikemijske vrednosti koje je kvalificuju za dijagnozu T2DM¹². Još uvek ne postoje granične vrednosti glikemija normalnih trudnoća, blage intolerancije glukoze i ispoljenog dijabetesa u odnosu na ispoljavanje neželjenih ishoda trudnoće¹³.

Pre implementacije skrininga se evaluiraju njegovi nedostaci i neželjeni efekti. Mana skrininga GDM-a je da se obolele trudnice češće porađaju Carskim rezom, što je delom rezultat veće proporcije makrozomičnih beba. Međutim, procenat Carskih rezova je veći čak i kod obolelih trudnica sa eutrofičnim fetalnim rastom¹⁴. Zaključak da GDM "senzitiviše" akušere u smislu lakšeg donošenja odluke o Carskom rezu je nepouzdan, s obzirom na povećane fetalne energetske i potrebe za kiseonikom usled intenziviranog oksidativnog metabolizma^{15,16}. Veća učestalost Carskog reza u obolelih žena sa eutrofičnim plodom delom je posledica i perinatalne asfiksije, koja se lakše javlja u slučaju povećanog oksidativnog metabolizma fetusa.

Sa etičkog aspekta, kriterijumi neophodni za primenu skrininga su strožiji u odnosu na dijagnostičke metode. Pre upotrebe nove metode u GDM skriningu treba odgovoriti na pitanja¹⁴:

Kolika je vrednost glikemije koja vodi lošem ishodu trudnoće?

Preegzistirajući dijabetes nosi rizik kongenitalnih anomalija ploda, a rizik je vezan za stepen hiperglikemije tokom embriogeneze¹⁷. Ovo nije relevantno za GDM skrining, s obzirom da je embriogeneza gotova krajem 7. nedelje trudnoće. GDM ne nosi povećan rizik kongenitalnih anomalija, bez obzira što se među obolelima nalaze i oni čije su vrednosti glikemije toliko visoke da ih kvalificuju za postavljanje dijagnoze T2DM¹². Trudnoća komplikovana dijabetesom nosi rizike abnormalnog fetalnog rasta, komplikacija porodaja i perinatalne asfiksije. U kojoj meri je porodljena telesna masa determinisana vrednostima maternalne hiperglikemije je predmet debate i konfrontiranja rezultata različitih studija¹⁴. Zato su odgovori na prvo pitanje još uvek neprecizni.

Da li naša reakcija može prevenirati nastanak neželjenih perinatalnih ishoda?

Pretraživanje literature u cilju dobijanja odgovora na ovo pitanje nas je dovelo do saznanja da se samo jedna klinička studija bavila ovom problematikom. Porođajna telesna masa je za oko 400 g manja u tretiranim pacijenata, učestalost Carskog reza se nije među grupama značajno razlikovala, a drugi ishodi trudnoće nisu analizirani¹⁸.

Da li ta reakcija nosi uštede zdravstvenom sistemu?

U GDM skriningu je važna senzitivnost, te su najprihvatljiviji testovi koji otkrivaju najveći broj trudnica sa poremećajem tolerancije glukoze. Oralni testovi opterećenja glukozom su opterećujući za izvođenje, a njihova ponovljivost je mala. Sa druge strane, samo testiranje krvi (npr. određivanje glikoliziranog hemoglobina i fruktozamina), ne može identifikovati niži stepen dijabetične glikemije u T2DM, kao i poremećaj tolerancije glukoze uzrokovane GDM-om¹⁹. Relevantni podaci ekonomske isplativosti skrininga GDM korišćenjem "epidemiološkog" kriterijuma Svetske zdravstvene organizacije (cut-off glikemije od 11.0 mmol/l dva sata nakon oralnog uzimanja 75 g glukoze), dati su u dvema studijama. Prva je izvedena na populaciji žena u Evropi, sa minimalnom incidencom GDM-a od 4/10000²⁰, a druga u Južnoj Aziji, gde je incidenca 18/10000²¹. One nisu našle nedvosmislene dokaze koristi rane dijagnoze i terapije.

Koji je najprikladniji način skrininga? Odgovor na ovo pitanje pokušaće da pruži preostali deo ovoga članka.

Univerzalni ili selektivni skrining šećerne bolesti trudnica

U populaciji sa visokom prevalencom T2DM i GDM, broj žena sa niskim rizikom je mali, te je univerzalni skrining efektniji i njegova primena ima više opravdanja. Međutim, Naylor i saradnici su razvili metod selektivnog skrininga na osnovu podataka dobijenih u studiji koja je ispitivala 3131 trudnicu⁵. Polovinu nasumično izabranih ispitaničica klasifikovali su u 3 podgrupe, niskog, umerenog i visokog rizika, na osnovu kompleksnog scoring sistema koji je bodovao GDM faktore rizika, starostnu dob, pregestacijski BMI i rasu. Ispitanice nisko-rizične grupe nisu podvrgnute skriningu, za razliku od onih sa umerenim i visokim rizikom. Ostatak ispitaničica koje nisu podeljene u rizične grupe podvrgnut je univerzalnom skriningu sa glucose challenge testom (GCT), odnosno O'Sullivanovom testu sa 50 g glukoze. U svih trudnica je odraden definitivni dijagnostički test, test oralnog opterećenja sa 100 g glukoze (oGTT). Rezultati su pokazali da selektivni skrining smanjuje broj testiranih osoba za 34.6%, ali da se ne smanjuju stope detekcije GDM-a. Zato je American Diabetes Association (ADA) prvobitni stav promocije univerzalnog skrininga promenio u preporuku selektivnog skrininga⁶. Žene sa visokim rizikom su one sa izraženom gojaznošću, GDM-om u prethodnoj trudnoći, glikozurijom u trudnoći ili T2DM u porodičnoj anamnezi. Nizak rizik determinišu starost do 25 godina, pripadnost etničkim i rasnim grupama sa niskom prevalencom T2DM, odsustvo T2DM u užoj porodici, normalan porast telesne mase u aktuelnoj trudnoći i uspešan ishod prethodnih trudnoća. Osoba koja ne zadovoljava kriterijume pomenutih grupa se automatski klasificuje u grupu žena umerenog rizika. Skrining se obavlja od 24. do 28. nedelje trudnoće, a nisko-rizične osoba se ne testiraju⁶.

U primeni selektivnog skrininga postoje dva dijagnostička pristupa, "one step approach" i "two step approach". Prvi u postavljanju dijagnoze koristi jedan "korak", visoko-rizične osobe se direktno testiraju dijagnostičkim oGTT-om. Drugi pristup ima dva "koraka". Prvi je skrining visoko-rizičnih osoba sa GCT, a u slučaju lošeg rezultata se radi oGTT. ADA i većina profesionalnih udruženja zagovaraju "two step approach"⁶.

Nekoliko kohortnih studija visokog kvaliteta je poredilo univerzalni i selektivni skrining^{22,23,24}. Njihove rezultate i zaključke je teško interpretirati u univerzalnom kontekstu, jer su izvedene u različitim populacijama (Turska, Italija i Danska). Ipak, sve podvlače da skrining baziran na faktorima rizika smanjuje broj testiranih žena, ali povećava broj obolelih trudnica u kojih dijagnoza nije postavljena. To je u suprotnosti sa zaključcima Naylora i saradnika, koji nisu registrovali smanjenje stopa detekcije GDM-a selektivnim skriningom⁵. Varijacije u prevalenci GDM-a i faktora rizika različitih populacija će voditi i varijacijama implikacija selektivnog skrininga u različitim epidemiološkim miljeima⁴. Zato odluke o prihvatljivim stopama detekcije skrininga i lažno negativnih vrednosti ostaju u domenu nacionalnih organizacija, koje ih prilagođavaju socio-ekonomskim i drugim karakteristikama odgovarajuće populacije. Retrospektivna studija komparacije univerzalnog i selektivnog skrininga sa GCT-om, analizirala je 18000 pacijenata²⁵. Da su skriningu podvrgnuti

samo pacijenti sa visokim rizikom, 3% obolelih bi ostalo nedijagnostikovano. U ovoj populaciji samo 10% žena su potpadale u kategoriju niskog rizika i kod njih bi se odustalo od primene skrininga. To je dokaz da se u kliničkim okolnostima koje karakterišu visoke učestalosti GDM-a i T2DM, selektivni skrining može biti ekonomski i vremenski isplativ i efikasan. Zato, neuspeh u pravilnoj primeni algoritama u visoko-rizičnoj populaciji rezultuje relativno visokim brojem nedijagnostikovanih slučajeva u odnosu na nedijagnostikovane slučajeve u populaciji niskog rizika²⁶.

Metode skrininga šećerne bolesti trudnica

Najšire implementirani metod skrininga je GCT, koji podrazumeva oralnu konzumaciju rastvora 50g glukoze, bez obzira na vreme prethodnog obroka²⁷. Nakon sata se određuje glikemija, čija vrednost određuje rezultat testa (pozitivan ili negativan). S obzirom da se radi o skriningu, cut-off se određuje na osnovu prevalencе GDM-a u odgovarajućoj populaciji. On mora obezbediti ravnotežu između otkrivanja većeg broja obolelih i izbegavanja testiranja velikog broja zdravih osoba, što troši materijalne resurse i vreme zdravstvenih radnika. Najčešća cut-off vrednost je 7.77 mmol/l (140 mg/dl), koja rezultuje sa oko 15% pozitivnih rezultata²⁸. Redukujući ovu vrednost na 7.22 mmol/l (130 mg/dl), senzitivnost se poboljšava, a na račun smanjene specifičnosti²⁹. Metzeger i saradnici su zaključili da cut-off od 7.22 mmol/l povećava senzitivnost do 90%, a proporcija žena sa pozitivnim rezultatom raste na 25%⁷. U nisko-rizičnoj populaciji, porast otkrivenih slučajeva usled smanjenja cut-off-a prevagnut je brojnim lažno pozitivnim rezultatima u rasponu cut-off vrednosti 7.22 do 7.77 mmol/l. Zato se u populaciji sa visokom prevalencom bolesti češće koristi vrednost od 7.22 mmol/l.

GCT pokazuje najbolju senzitivnost od 80% i specifičnost od 90%, dok pozitivna i negativna prediktivna vrednost variraju u odnosu na prevalencu GDM-a u testiranoj populaciji³⁰. **To znači da će 20% pacijenta podvrgnutih GCT ostati nedijagnostifikovan, čak i u slučaju primene univerzalnog skrininga³¹.** Pored toga, GCT je slabo reproducibilan, neprijatan, nepraktičan za izvođenje, relativno skup i vremenski zahtevan³², sa visokom varijabilnošću i niskom specifičnošću³³. Ipak, najveći broj profesionalnih udruženja veruje da je GCT najadekvatniji metod skrininga GDM-a^{34,35,36}. Najnovija analiza skrining metoda koja uključuju GCT, određivanje postprandijalnih i glikemija našte, nasumično merenje glikemije i određivanje koncentracija glikoliziranog hemoglobina, albumina i fruktozamina, sugerise da oni imaju slabu senzitivnost³⁷. Zato se vrše brojne studije u proceni vrednosti alternativnih skrining metoda^{13,38}. U alternativne metode spadaju i skrining glikozurijom, ali je EBM pokazala njegovu lošu senzitivnost i specifičnost, te ga National Institute of Clinical Excellence ne preporučuje³⁹.

Alternativni skrining pomoću glikemijskih vrednosti

Njihova prednost je izbegavanje oralnog unosa glukoznih rastvora. O'Sullivan-ova studija pokazala je veću vrednost postprandijalnih glikemija u odnosu na glikemije našte, koje je često normalna u obolelih trudnicama. Glikemija našte ima veliki broj lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata u predikciji GDM⁴⁰. Skrining glikemijom našte ima senzitivnost 70-90% i specifičnost 50-75%⁴¹, što ga ne legitimiše kao adekvatan vid skrininga. Čak 60% trudnica sa abnormalnim oGTT-om ne bivaju otkrivene glikemijom našte⁴². Testiranjem osoba sa patološkim vrednostima jutarnje glikemije detektuje se još manji broj obolelih⁴³. Studije su saglasne da skrining glikemijskim vrednostima nije dovoljan za određivanje rizičnih grupa.

Skrining serumskim glikoziliranim proteinima

Praćenje nivoa glikoliziranog hemoglobina (HbA1), albumina i fruktozamina je standard u proceni glikoregulacije insulin-zavisnog dijabetesa, ali nije relevantno za GDM. U trudnoći je intenzivirana eritropoeza, eritrociti su mlađi, a hemoglobin manje glikoziliran, te je HbA1c od 7.0% granica dobre glikoregulacije gravida. Iako su viši nivoi HbA1c u GDM trudnica u odnosu na negravidne žene čak i kada su postprandijalna i glikemija našte uredne, oni nisu nezavisni prediktori GDM-a⁴⁴. Usled hormonalnih promena u trudnoći, posljedica je različitog stepena poremećaja osetljivosti na insulin, koja se kreće od relativne senzitivnosti do insulinske rezistencije.

Zbog kraćeg poluvremena života, glikozilirani albumin je efikasniji u identifikaciji žena sa akutnim porastom srednjih glikemijskih vrednosti i koristi se za kontrolu dijabetičnog stanja kroz period do dve nedelje. Glikozilirani hemoglobin se ne može koristiti u osoba sa anemijama i hemoglobinopatijama, te se kod njih koristiti fruktozamin. On je pokazatelj glikoregulacije za vremenski period od 3 nedelje i nije koristan za dugoročne procene. Iako je indikator glikozilacije proteina plazme i veće vrednosti su nađene u GDM-u, nije pogodan u kontroli obolelih osoba⁴⁵.

Ultrazvučni markeri šećerne bolesti trudnica

Široko primenjivani skrining fetalnog rasta i fetalnih abnormalnosti, definisao je ultrazvučne markere GDM, ultrazvučne fenomene koji često prate ovu bolest.

Povećane dimenzije i ultrazvučno "nezreli" izgled placente

Intenziviran oksidativni metabolizam fetusa u preegzistentnom dijabetesu ili GDM-u čini ga više hipoksemičnim u odnosu na fetuse zdravih majki¹⁶. Povećana placentalna debljina je adaptivni mehanizam koji fetus štiti od hipoksemije¹⁵. U sisara se ćeljska proliferacija javlja uporedno sa placentalnim razvojem, dijabetes indukuje nekontrolisanu proliferaciju placentalnih ćelija, sličnu onoj u drugim organima (npr. u retini). Veći broj proliferišućih ćelija placente pacova sa indukovanim dijabetesom u odnosu na zdrave pacove je imalo za posledicu zadebljanje placentalne barijere, odrazilo se na posteljičnu debljinu i maternalno-fetalnu razmenu kiseonika i drugih materija⁴⁶. Sve pomenuto, kao i povećano skladištenje glikogena u placenti, odgovorni su za zadebljanje placente i njen "nezrelij" ultrazvučni izgled u odnosu na placente zdravih majki⁴⁷. Zato je "neuspeh" placentalnog sazrevanja suspektan na GDM⁴⁸.

Povećana placentalna debljina

Nekada je u proceni placentalne funkcije korišćeno određivanje nivoa serumskih placentalnih hormona. Tu ulogu je preuzeo ultrazvuk nakon njegovog uvođenja u rutinsku praksu. Debljina placente raste sa gestacionom starošću u linearном odnosu⁴⁹. Povećanje placentalne debljine se javlja u GDM, fetalnom hidropsu i intrauterinim infekcijama, te se njeno ultrazvučno merenje preporučuje kao obavezni deo rutinskog pregleda. Veća placentalna debljina trudnica sa neadekvatnom metaboličkom kontrolom je rezultat kompenzatornih procesa u suzbijanju hipoksemije i hipoksije fetusa obolelih majki⁵⁰.

Maternalna hiperglikemija dovodi do hiperglikemije fetusa, koji odgovara hiperinsulinemijom, koja promoviše ekcesivno skladištenje masti u organizmu fetusa, stimuliše fetalni aerobni metabolizam i povećava potrebe fetusa za kiseonikom. U početku snadbevanje kiseonikom nije adekvatno usled njegovog većeg afiniteta za glikolizirani hemoglobin⁵¹ i zadebljanja placentalne bazalne membrane^{52,53}. To rezultuje fetalnom hipoksemijom i hipoksijom⁵⁴. Hipoksija je stimulator hipoksija-senzitivnog indukcionog faktora, koji povećava ekspresiju i sintezu supstanci koje stimulišu angiogenezu^{55,56}. Najvažniji fibroblastni faktor rasta 2, čiji su nivoi u fetalnoj cirkulaciji povišeni u trudnoći komplikovanoj dijabetesom^{56,57}. On je zaslužan za placentalnu angiogenezu i hiperkapilarizaciju u T1DM, dok su rezultati istraživanja ove problematike u GDM-u kontradiktorni^{58,59,60}. Većina studija nalazi povećan placentalni longitudinalni vaskularni rast i grananje krvnih sudova u GDM-u, što je jedan od razloga povećane placentalne debljine. Čak i studije koje ne nalaze povećan vaskularni rast i grananje nisu dokaz odsustva ovih promena, jer razlika dobijenih rezultata može reflektovati različiti momenat nastanka bolesti, koja se može ispoljiti i nakon perioda kritičnog za angiogenezu⁶¹.

Povećana placentalna masa u GDM-u je praćena povećanom funkcionalnom površinom sa sinciciotrofoblastne i sa endotelijalne strane⁶². GDM karakteriše preterano nutriciono snadbevanje fetusa, te je povećanje placentalne površine paradoksalo, uzrokujući dodatno snadbevanje ploda hranjivim materijama. To dokazuje da je primarna funkcija posteljice adekvatno dopremanje kiseonika, a da efekti povećanih koncentracija faktora rasta i kompenzatori mehanizmi u borbi protiv fetalne hipoksije diktiraju i one placentalne promene koje se dešavaju na račun pojave neželjenih efekata.

Opisane patohistološke i patofiziološke promene u GDM objašnjavaju placentalne ultrazvučne nalaže u obolelih. Najčešća abnormalnost placente u GDM-u je vilusna nezrelost^{63,64}. Široko je rasprostranjeno

verovanje da su placentalne abnormalnosti posledica loše metaboličke kontrole. Međutim, histopatološka analiza je pokazala da identične promene u svih obolelih, bez obzira na adekvatnost njihove glikemijske kontrole⁶³.

Naglašena nezrelost placentalnih vilusa, koju karakteriše povećana difuziona razdaljina između interviloznog prostora i fetalnih kapilara, delimično je odgovorna za hroničnu fetalnu hipoksemiju fetusa dijabetičnih trudnica⁶³. Nukleisani fetalni eritrociti u umbilikalnoj krvi su dokaz fetalne hipoksemije, a njihovo prisustvo u perifernim placentalnim čupicama dokaz izražene hipoksemije fetusa⁶⁵. Povećane placentalne dimenzije trudnica sa dijabetesom su posledica kompenzatornih mehanizama suprotstavljenih viloznom imaturitetu i fetalnoj hipoksemiji⁶⁶. Povećane placentalne dimenzije su znatno češće u obolelih u odnosu na zdrave trudnice⁶⁷, ali u loše metabolički regulisanih obolelih trudnica u odnosu na one sa dobrom glikemijskom kontrolom^{50,68}. Ovo je u suprotnosti sa studijom Laurinija i saradnika, koja ne nalazi značajne razlike patohistoloških placentalnih promena između trudnica sa lošom i sa adekvatnom glikoregulacijom⁶³.

Placentalna nezrelost

Grannum i saradnici su razvili sonografski klasifikacioni sistem za gradiranje placente u skladu sa maturacionim promenama⁶⁹. Placentalna kalcifikacija i porast stepena zrelosti su procesi normalnog starenja posteljice⁷⁰. Trudnoće komplikovane zastojem fetalnog rasta su praćene bržim ultrazvučnim sazrevanjem placentе, a visok paritet, Rh senzibilizacija i GDM karakterišu manji stepen kalcifikacije placente i usporeno ultrazvučno sazrevanje⁷¹. Zato je gradiranje placentalne zrelosti obavezni deo multifaktorijske procene visoko-rizičnih trudnoća⁷².

Nezreliji ultrazvučni izgled posteljice rezultat je i povećanog skladištenja glikogena u placenti. Fetalni insulin u normalnim trudnoćama, a naročito u trudnoćama komplikovanim dijabetesom, ima uticaj na placentu. Promenjena ekspresija pojedinih gena⁷³ stimuliše endotelijalnu sintezu glikogena⁷⁴. Čak i u GDM pacijenata lečenih higijensko-dijetetskim režimom, nivo placentalnog glikogena je povišen kao i u drugim formama dijabetesa⁷⁵. U ovom smislu, placentu je paradoksalno tkivo, jer ostala insulin zavisna tkiva imaju smanjenu količinu glikogena uzrokovana insulinskom rezistencijom. Insulin ne menja direktno nivo glikogena u trofoblastu. Glikogeni depoziti u dijabetesu nadeni su oko viloznih krvnih sudova i kapilara, što znači da su oni nastali od glukoze iz fetalne cirkulacije⁷⁵. Pored sveprisutnog glukoznog transportera GLUT1, u placentalnom endotelijumu nalaze se glukozni transporter visokog afiniteta GLUT3 i glikogenin (proteinski prekursor za sintezu glikogena)⁷⁶. Ovu hipotezu potvrđuje nalaz povećane genske ekspresije glikogenina u posteljicama u GDM-u⁷⁷, kao i pojava insulin senzitivnog GLUT4 u endotelijumu placente⁷⁸. Fetalna glukoza se transportuje u placentu⁷⁹, a ovaj transport je povećan u dijabetičnih pacova⁸⁰. Posteljica je jedino fetalno tkivo sposobno za skladištenje ekscesivnih količina fetalne glukoze⁷⁵. Ova njena funkcija dokazana je u in vitro i u in vivo eksperimentima izvedenim na humanim i tkivima glodara⁸¹. To znači da određeni tipovi fetalne makrozomije nastaju kao rezultat placentalnog neuspeha da uskladišti višak glukoze iz fetalne krvi⁸². Nezreli placentalni izgled je među ultrazvučnim markerima GDM-a najjači nezavisni prediktor, koji nosi relativni rizik GDM-a od 49.09, što je daleko veći rizik postojanja ove bolesti u slučaju postojanja asimetrične makrozomije ploda i koji iznosi 8.07⁸³. Placentalna ultrazvučna nezrelost se javlja pre pojave asimetrične akceleracije fetalnog rasta i može ukazati na sam početak bolesti, kada se makrozomija ploda još nije ispoljila⁸³. Značaj nalaza ultrazvučne posteljične nezrelosti se ogleda u mogućnosti ranijeg postavljanja dijagnoze i primene terapijskog režima, što može smanjiti negativne efekte GDM-a.

Povećana količina plodove vode

Amniotic fluid index (AFI) je semikvantifikativna metoda procene količine plodove vode. Veći AFI pacijenata sa svim vrstama dijabetesa u odnosu na zdrave trudnice se objašnjava dugotrajnom hiperglikemijom i povećanim vrednostima HbA1c⁸⁴. U loše kontrolisanih obolelih trudnica pokazana je linearna korelacija AFI centila i telesne mase na rođenju⁸⁵.

AFI obolelih pacijenata ima veće prosečne vrednosti i različite sheme promena tokom trudnoće u odnosu na zdrave trudnice. Moore je izneo tri teorije koje objašnjavaju interakciju maternalnog glikemijskog statusa i AFI vrednosti⁸⁶. Prva kaže da maternalna hiperglikemija indukuje fetalnu hiperglikemiju, koja prešavši određen prag rezultuje osmotskom diurezom fetusa, odnosno većim stvaranjem plodove vode. Druga govori

o glukozi kao ekvibratoru na placentalnom nivou, koji dovodi do izoosmotskog premeštanja vode u fetalni kompartman, ekspanzije volumena telesnih tečnosti fetusa i posledičnog povećanja glomerularne filtracije i povećanog stvaranja fetalnog urina. Treća teorija smatra da je povećanje količine plodove vode posledica smanjenog fetalnog gutanja plodove vode, koja nije praćena konkomitantnom promenom fetalne urinacije. Studija Gojnić i saradnika je pokazala značajno veće AFI vrednosti pacijenata sa dobrom glikoregulacijom u odnosu na pacijenate sa nezadovoljavajućom glikemijom⁵⁰. Tri ultrazvučna parametra glikemijske kontrole (placentalna debljina, potkožno fetalno masno tkivo i povećane AFI vrednosti) su se pokazala osetljivijim u otkrivanju neadekvatne maternalne i fetalne metaboličke kontrole u odnosu na tradicionalne metode bazirane na različitim glikemijskim vrednostima i serumskim nivoima HbA1c⁵⁰. Kontrola glikemije dva sata postrandijalno je samo sporadično ukazala na neadekvatnu glikoregulaciju, za razliku od povećane placentalne debljine, povećanog potkožnog masnog tkiva fetusa i AFI vrednosti, koje su na nju jasnije i konzistentnije ukazivale. Ovo je u saglasnosti sa studijom Chena i saradnika, gde su čak i visoke postprandijalne glikemije trudnica sa GDM-om ostale neprepoznate kada se u metaboličkoj kontroli koristilo intermitetno praćenje glikemije⁸⁷. U trudnica sa neadekvatnom kontrolom glikemije, vrednosti postprandijalnih glikemija su bile u najvećem broju slučajeva normalne, ali su vrednosti HbA1c bile uvek značajno veće u odnosu na trudnice sa adekvatnom metaboličkom regulacijom⁵⁰. Ipak, iako veće, HbA1c vrednosti su ostajale u opsegu normalnih vrednosti, osim u 36. nedelji trudnoće, kada su kod određenog broja trudnica sa neadekvatnom metaboličkom kontrolom prelazile opsege normalnih vrednosti.

Intenzivirani disajni pokreti ploda

Glikemijski nivoi su uključeni u regulaciju respiratornog centra fetusa. Oralno opterećenje trudnice glukozom dovodi do povećanog intenziteta fetalnih disajnih pokreta⁸⁸. U GDM-u, hiperglikemija skraćuje ekspiratornu fazu fetalnog disajnog ciklusa i odnos inspiracije i eksipracije za 15%⁸⁹, te se intenzivirani fetalni disajni pokreti često javljaju^{83,89,90}. Njihovo prisustvo ima senzitivnost od 77.3% u otkrivanju GDM-a⁸³, što je skoro identično senzitivnosti GCT-a koju su dobili Carpenter i Coustan³⁰ i bolje od senzitivnosti u studiji Blayo i Mandelbrot-a³². Klinička upotrebljivost ovog nalaza se ogleda i kroz negativnu prediktivnu vrednost od 79,3% i pozitivnu prediktivnu vrednost od 62,5% dobijenu u populaciji sa prevalencom bolesti od 30%⁸³. U populaciji osoba sa visokom prevalencom GDM-a (populacija trudnica podvrgnutih skriningu), odsustvo intenziviranih disajnih pokreta pouzdano ukazuje na nepostojanje bolesti.

Povećane dimenzije fetalnog srca

Hipertrofična kardiomiopatija novorođenčadi majki sa dijabetesom se karakteriše zadebljanjem interventrikularnog septuma i u manjoj meri komornih zidova. Ovo se uočava i kod obolelih trudnica sa zadovoljavajućom metaboličkom kontrolom^{91,92}. Hipertrofična kardiomiopatija je posledica fetalne hiperinsulinemije, povećane ekspresije i afiniteta insulinskih receptora, što vodi proliferaciji i hipertrofiji miocita^{93,94}. Fetalne ehokardiografske studije sugerisu da početak razvoja hipertrofije miokarda započinje pre 20. nedelje trudnoće, kada su već dokumentovane veće debljine interventrikularnog septuma u odnosu na fetuse zdravih majki^{91,95,96}. U drugoj polovini trudnoće ovaj fenomen je još izraženiji i prisutan je čak i kada se dimenzije srca uporedi sa telesnom masom fetusa^{15,97,98}.

Pregled četvorokomornog preseka srca je integralni deo svakog ultrazvučnog pregleda fetusa⁹⁹. On se tako ostvaruje i koristi se za evaluaciju pretkomora, komora i odgovarajućih septuma. Merenje srčanih dimenzija (obim, širina, debljina komornih zidova i interventrikularnog septuma) nije deo rutinskog pregleda srca, ali se one uvek indirektno procenjuju površinom grudnog koša koju srce na četvorokomornom preseku zauzima, kardiotorakalnim indeksom ili drugim metodama^{98,100}. Povećane dimenzije srca su značajno češće kod fetusa obolelih u odnosu na fetuse zdravih majki^{15,95,96,97,98,101}. Povećanje srčanog obima i širine i debljine interventrikularnog septuma nose relativni rizik za GDM od 26.442, 14.968 i 7.286⁸³.

Asimetrična makrozomija ploda

Asimetrična makrozomija se češće javlja u GDM-u, nego u trudnoći urednog toka^{102,103,104}. Izložen visokim maternalnim glikemijama, fetus reaguje hiperinsulinemijom. Insulin ima brojna svojstava koji promovišu fetalni rast¹⁰⁵, što rezultuje fetalnom makrozomijom¹⁰⁴, zbog organomegalije insulin zavisnih tkiva i povećanog deponovanja masti¹⁰⁶. U prošlosti se verovalo da dijabetesom uzrokovana fetalna makrozomija nastaje početkom trećeg trimestra. Nove studije detektuju naglašen fetalni već od 22. nedelje trudnoće i on egzistira i nakon značajnog poboljšanja dijabetične kontrole¹⁰⁷. Ubrzanje rasta fetusa determinisano je maternalnim glikemijama u ranoj trudnoći. Nejasno je da li ono nastaje i pre druge polovine drugog trimestra i da li je brzina fetalnog rasta determinisana dijabetičnom kontrolom tokom prvog ili drugog trimestra. Već od 18. nedelje obim trbuha makrozomičnih fetusa je značajno veći od eutrofičnih¹⁰⁸. Razlika se vremenom povećava i najizraženija je u trećem trimestru. To sugerise da je fetalni rast determinisan veoma rano, možda i u prvom trimestru gestacije.

Povećana količina fetalnog masnog tkiva

Fetusi majki sa dijabetesom imaju veću količinu masnog tkiva u odnosu na fetuse zdravih majki^{109,110}. Insulin stimuliše sintezu glikogena u jetri. Kada akumulacija glikogena u jetri dostigne maksimum, dalja sinteza se zaustavlja. Međutim, jetra zasićena glikogenom i dalje preuzima glukozu, ali je hepatociti "prebacuju" u procese sinteze masnih kiselina. Ovo obezbeđuje slobodne masne kiseline koje koriste druga tkiva i ćelije, na primer adipociti u sintezi triglicerida. Takođe, insulin inhibira razlaganje masti, inhibišući intraceklularnu lipazu i istovremeno olakšava ulazak glukoze u adipocite, koji je koriste za sintezu glicerola. Glicerol se sa masnim kiselinama sintetisanim u jetri koristi za sintezu triglicerida u adipocitima. Ovim mehanizmima insulin je uključen u dalju akumulaciju triglicerida u masnim ćelijama fetusa. Posmatrano iz perspektive celokupnog fetalnog organizma, insulin ima efekat poštede masnog tkiva. Većinu ćelija stimuliše da prvenstveno oksidišu karbohidrate umesto masnih kiselina u procesima stvaranja energije i indirektno stimuliše akumulaciju masti u adipoznom tkivu^{105,106}.

Potkožno masno tkivo fetusa je jači indeks kontrole maternalne glikemije u odnosu na glikemische profile tokom trudnoće¹¹¹. Ovo sugerise da zadebljanje fetalnog potkožnog tkiva može biti korišćeno u predikciji GDM-a, ali i kao novi kriterijum direktnе procene metaboličkog statusa fetusa, umesto tradicionalnih metoda indirektne evaluacije baziranih na vrednostima maternalnih glikemija. Disproporcionalni rast fetusa često je evidentan tek u trećem trimestru. Međutim, povećanom deblijom potkožnog masnog tkiva fetusa se poremećena maternalna metabolička kontrola može otkriti znatno ranije^{50,67,68}, te se osim za ranije postavljanje dijagnoze može koristiti i za određivanje momenta uvođenja insulina u terapiju i određivanje njegove dozaže kod pacijenata gde dijetetski režim i umerena fizička aktivnost nisu postigli željene terapijske rezultate. Ovo je od izuzetnog značaja ako se ima u vidu važnost dobre metaboličke kontrole trudnice već od drugog trimestra gestacije, jer i najmanji stepen maternalne hiperglikemije može biti odgovoran za antropometrijske različitosti fetusa.

Depozicija masnog tkiva fetusa je povećana i u dobro kontrolisanih pacijenata¹¹². Iz ovoga možemo izvesti dva zaključka. Zadebljanje potkožnog masnog tkiva fetusa je superionije u predikciji GDM-a u odnosu na konvencionalne metode određivanja različitih vrsta glikemija (preprandijalne, postprandijalne, nasumične)⁵⁰. Povećane vrednosti fetalnog adipoznog tkiva objašnjavaju pojavu makrozomičnih fetusa u trudnoća za koje se verovalo da su dobro kontrolisane, a u stvari se radilo o trudnoćama kojima konvencionalnim metodama nismo uspeli detektovati poremećaj glikoregulacije. Zato Louis Jovanovic kaže da "makrozomiju uprkos normoglikemiji treba nazvati makrozomijom usled nedetektovane hiperglikemije"¹¹³. Problemima nesavršene glikemische kontrole tokom graviditeta i njenim efektima na ishod trudnoće bavio se veliki broj studija. Postprandijalne ekskurzije glikemije se ne mogu uvek reflektovati i otkriti nivoima HbA1c¹¹⁴. Intermittentne, odnosno sporadične hiperglikemije (obično praćene normalnim nivoima HbA1c) mogu biti od većeg značaja od hroničnih hiperglikemija (praćenih višim HbA1c vrednostima), u uzrokovavanju ubrzanih fetalnih rasta¹¹⁵.

Ultrazvuk kao metod detekcije gestacionog dijabetesa

Iz navedenog se vidi da su ultrazvučni markeri GDM-a uspešni u otkrivanju obolelih trudnica. Pokušaj skrininga GDM-a ultrazvučnim pregledom per se obavljen je u tri studije^{67,68,83}. Studija Gojnić i saradnika je to vršila pomoću četri ultrazvučna parametra glikemijske kontrole: obima fetalnog abdomena, fetalnim potkožnim masnim tkivom, dužinom fetalne jetre i količinom plodove vode (izraženom AFI vrednostima) i obuhvatila je 280 visoko-rizičnih trudnica za GDM⁶⁸. Svima je urađen dijagnostički oGTT u 28. nedelji. Predikcija bolesti je rađena navedenim ultrazvučnim parametrima u 32, 34, 36 i 38.nedelji trudnoće, a lekari koji su obavljali preglede nisu imali uvid u rezultat oGTT-a. Rezultati studije pokazali su dobre dijagnostičke performanse ultrazvučnih parametara glikemijske kontrole. Najbolju senzitivnost od skoro 91% su pokazali dužina fetalne jetre i potkožno masno tkivo u 32. i 34. nedelji trudnoće, a površina ispod ROC krive iznosila je 94,4%, pokazujući dobru sposobnost ovih parametara u otkrivanju trudnica sa patološkim vrednostima oGTT-a.

Druge dve studije su visoko-rizične trudnice podvrgle ultrazvučnom pregledu, kojim je evaluirano devet ultrazvučnih markera GDM-a i na osnovu kojih je formiran ultrazvučni skor za otkrivanje GDM-a^{67,83}. Prisustvo svakog markera nosi jedan, a odsustvo nula poena. Nakon skorovanja, pacijenti su podvrugnuti oGTT-u. Receiver operating characteristics (ROC) analiza izdvojila je rezultat skora od 4 kao cut-off vrednost metode, sa senzitivnošću od 94%. To je bolji rezultat u odnosu na performanse GCT-a u studiji Carpenter i Coustana, gde je senzitivnost oko 80%³⁰, kao i u studiji Blayo i Mandelbrota, gde se kretala od 59% do 68%, a u zavisnosti od primenjene granične vrednosti GCT-a³². Na osnovu karakteristika skora možemo reći da će skoro sve obolele trudnice njime biti otkrivene, što omogućava ostvarivanje ciljeva zdravstvene zaštite. Najvažniji je identifikacija relativno mlade populacije osoba pod visokim rizikom nastanka T2DM kasnije tokom života, u kojoj se mogu primeniti preventivne mere u cilju sprečavanja nastanka bolesti i njenih komplikacija. Istovremeno, visoka senzitivnost omogućava primenu terapijskog režima kod većeg broja obolelih, što smanjuje stope PMt i PMb. Iako su senzitivnost i specifičnost često obrnuto srazmerni, uz visoku senzitivnost ultrazvučnog skora, dobijena je i visoka specifičnost (85,2%), koja omogućava pouzdanu identifikaciju zdravih osoba.

Dobre karakteristike skora potvrđene su visokim vrednostima pozitivne (85,4%) i negativne prediktivne vrednosti (96,4%)⁸³, što je od važnosti za svakodnevnu praksu. Skorovanjem se pouzdano predviđa da li testirana trudnica ima GDM ili ne. Čak i odlične skrining metode zahtevaju visoku prevalencu ispitivane bolesti da bi imale kliničku primenjivost. Ultrazvučni skor je osmišljen i evaluiran za visoko-rizičnu populaciju trudnica, gde je visoka prevalenca bolesti. To omogućava njegovu primenu u otkrivanju šećerne bolesti trudnica u miljeu selektivnog skrininga, implementiranog u našoj, ali i u najvećem broju zemalja sveta. Njegova dijagnostička korisnost ogleda se i velikom površinom ispod ROC krive, koja iznosi 0.969 i demonstrira dobru sposobnost predviđanja patoloških vrednosti oGTT-a.

Klinička primenjivost ultrazvuka u otkrivanju šećerne bolesti trudnica

Skrining zahteva dostupnost opreme za process skrininga i ekspertizu osoblja u primeni metode. Ultrazvuk u skriningu GDM-a ispunjava ove preduslove. Ne može se zamisliti ustanova primarne, sekundarne i terciarne zdravstvene zaštite bez osoba koje se bave akušerskim ultrazvučnim pregledima i bez prosečnog ultrazvučnog aparata, na kome se skrining može sprovesti. Skoro sve komponente ultrazvučnog skora^{67,83} se evaluiraju rutinski na svakom pregledu⁹⁹, a preostale se lako i brzo određuju.

Ultrazvučni skrining GDM-a predloženim skorom ili identifikacijom ultrazvučnih GDM markera je doprinos daljem promovisanju primene ultrazvuka u domen skrininga gestacionog dijabetesa, gde su biohemiske metode i dalje suverene i dominantne, ali još uvek nemoćne da daju idealno rešenje.

Ultrazvučna detekcija GDM-a prati najnovije principe integrisanog pristupa pacijentu, a koji se uvodi u zdravstvene sisteme najnaprednijih država sveta¹¹⁶. Tako se već tokom prve posete ginekologu kombinuju podaci maternalnih karakteristika i anamnističkih podataka sa biofizičkim i biohemiskim testovima u cilju ustanovljavanja pacijent-specifičnog rizika za neku od mogućih komplikacija i neželjenih ishoda trudnoće (fetalne anomalije, prevremeni porođaji, pobačaji, mrtvorodenost, GDM, preeklampsija, poremećaji fetalnog rasta)^{117,118,119}. To pomera prenatalnu negu sa serije rutinskih pregleda na individualizovan pristup pacijentu

i odgovarajućoj bolesti, kako u pogledu rasporeda, tako i sadržaja pregleda. Svaki pregled ima predefinisani cilj da generiše ili modifikuje verovatnoću nastanka ili prisustva neke specifične bolesti kod individualnog pacijenta.

Otkrivanje većeg broja obolelih ultrazvučnim skriningom

Dijagnoza GDM-a se u našoj i najvećem broju zemalja sveta postavlja „dvokorakim“ postupku. Prvi „korak“ je skrining GCT-om u periodu od 24. do 28. nedelje trudnoće. Trudnice sa patološkim GCT-om bivaju podvrgnute drugom „koraku“, definitivnom dijagnostičkom testu, oGTT-u. Ipak, ovaj pristup skrininga i dijagnostike ima objektivne probleme. Prvi je taj što se bolest može javiti i nakon uobičajenog perioda za skrining GDM-a¹²⁰, te će dijagnoza GDM-a izostati kod osoba koji ovaj entitet razviju nakon 28. nedelje trudnoće. Drugi je taj što i u zemljama sa razvijenim zdravstvenim sistemom i čvrsto uspostavljenim skriningom 30% visoko rizičnih pacijenata ne bude testirano do 28. nedelje zbog organizacionih razloga i previda¹²¹.

Logično rešenje problema je izvođenje GCT nakon 28.nedelje gestacije. Ipak, fiziološke promene trudnoće i rezultati studija koje su se bavile problematikom izvođenja GCT-a u graviditetu, dovode u pitanje njegovu validnost nakon 28. nedelje. Razlog je povećana sekrecija anti-insulinskih hormona, koja raste sa napredovanjem trudnoće, a plato dostiže u trećem trimestru, dovodeći u pitanje validnost GCT-a u tom periodu gestacije^{120,122}. Takođe, nivoi glukagona su povišeni tokom trećeg trimestra trudnoće, što je još izraženije u GDM-u¹²³. Kod zdravih i obolelih trudnica u trećem trimestru ne dolazi do supresije glukagona posle GCT-a¹²⁴. Nasuprot ovome, ultrazvučni pregledi se rutinski obavljaju i nakon 28. nedelje trudnoće, a ultrazvučna detekciju GDM-a **ne zavisi od nivoa anti-insulinskih hormona**, promovišući ga u pouzdan metod skrininga u ovom periodu.

Ultrazvučnim skriningom bi se povećala stopa detekcije bolesti. On pokazuje slične ili bolje dijagnostičke performanse u odnosu na GCT, a njime možemo detektovati obbolele trudnice koje nisu prošle uobičajeni skrining do 28. nedelje. Takođe, njime se mogu detektovati trudnice koje su prošle uobičajeni skrining do 28. nedelje, ali gde se GDM razvio tek nakon tog perioda. Tada bi se ultrazvučni markeri bolesti ili rezultat skrova ≥ 4 uočeni tokom nekog od rutinskih ultrazvučnih pregleda posle 28. nedelje gestacije, shvatili kao znak sumnje na postojanje GDM-a i zahtevali primenu oGTT-a. To se naročito odnosi na markere koji su nezavisni prediktori bolesti: nezreli placentalni izgled, intenzivirani disajni pokreti ploda, povećana količina fetalnog potkožnog masnog tkiva i asimetrična makrozomija ploda⁸³.

Zaključak

Etika skrininga zahteva da se dokaže korist njegove primene. Trenutno ne postoje čvrsti dokazi da skrining GDM-a nosi korist aktuelnoj trudnoći, već je njegova korist identifikacija rizika budućeg nastanka T2DM. Mane skrininga su sticanje “statusa” obbolele osobe (iako se najčešće bolest posle trudnoće povlači), što nosi psihološke posledice i povećan rizik završavanja porođaja Carskim rezom. Ipak, identifikacija visokog rizika kasnijeg razvoja T2DM svakako opravdava skrining. Činjenica da relevantna profesionalna udruženja preporučuju skrining, govori o potrebi njegovog izvođenja, sve dok EBM ne opovrgne potrebu njegove primene.

Literatura

1. Kelly L, Evans L, Messenger D. Controversies around gestational diabetes: Controversies around gestational diabetes. Can Fam Physician. 2005;51 (5):688-95.
2. Cunningham FG. Diabetes. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom S, Haut JC, Rouse D, Spong C. Williams obstetrics. 23rd Ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010. pp 1104-1126.
3. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow R: Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. Am J Obstet Gynecol 1973;116:895-900.

4. Berger H, Crane J, Farine D, Arsmson A, De La Ronde S, Keenan-Lindsay L, Leduc L, Reid G, Van Aerde J; Maternal-Fetal Medicine Committee; Executive and Council for the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Screening for Gestational Diabetes Mellitus. *JOGC* 2002; 24(11):894-912.
5. Naylor CD, Phil D, Sermer M, Chen E, Farine D: Selective screening for gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 337:1591–1596, 1997.
6. American Diabetes Association: Gestational diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2004;27 (Suppl. 1):S88–S90.
7. Metzger BE, Coustan DM, Organizing Committee: Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 21 (Suppl. 2):B161–B167, 1998.
8. Bjercke S, Dale PO, Tanbo T, Storeng R, Ertzeid G, Abyholm T: Impact of insulin resistance on pregnancy complications and outcome in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2002;54:94–98.
9. Mikola M, Hiilesmaa V, Halttunen M, Suhonen L, Tiitinen A: Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16:226–229.
10. Sattar N, Gaw A, Packard CJ, Greer IA. Potential pathogenic roles of aberrant lipoprotein and fatty acid metabolism in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:61420.
11. NelsonPiercy C, Gale EAM. Do we know how to screen for gestational diabetes? Current practice in one regional health authority. *Diabetic Med* 1994;11:4938.
12. Jarrett RJ. Should we screen for gestational diabetes? *BMJ* 1997; 315:736–7.
13. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *NEJM* 2008; 358: 1991-2002.
14. Coustan DR. Management of gestational diabetes mellitus: a selffulfilling prophecy? *JAMA* 1996; 275:11991200.
15. Hornberger L. Maternal diabetes and the fetal heart. *Heart* 2006;92:1019–21.
16. Maulik D, Lysikiewicz A, Sicurana G. Umbilical arterial Doppler sonography for fetal surveillance in pregnancies complicated by pregestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12:417-22.
17. Towner D, Kjos SL, Leung B, Montoro MM, Xiang A, Mestman JH, et al. Congenital malformations in pregnancies complicated by NIDDM. *Diabetes Care* 1995;18:144651.
18. de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995;333:123741.
19. Engelgau MM, Aubert RE, Thompson TJ, Herman WH. Screening for NIDDM in nonpregnant adults: a review of principles, screening tests, and recommendations. *Diabetes Care* 1995;18:160617.
20. Roberts RN, Moohan JM, Foo RLK, Harley JMG, Traub AI, Hadden DR. Fetal outcome in mothers with IGT in pregnancy. *Diabetic Med* 1993;10:43843.
21. Samanta A, Burden ML, Burden AC, Jones GR. Glucose tolerance during pregnancy in Asian women. *Diabetes Res Clin Prac* 1989;7:12735.
22. Caliskan E, Kayikcioglu F, Ozturk N, Koc S, Haberal A. A populationbased risk factor scoring will decrease unnecessary testing for the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83(6):524-530.
23. Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Miccoli R, Cuccuru I, Ghio A et al. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;62(2):131-137.
24. Jensen DM, Molsted-Pedersen L, Beck-Neilsen H, Westergaard JG, Ovesen P, Damm P. Screening for gestational diabetes mellitus by a model based on risk indicators: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1383–8.
25. Danilenko-Dixon DR, Van Winter JT, Nelson RL, Ogburn Jr PL. Universal versus selective gestational diabetes screening: application of 1997 American Diabetes Association recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(4):798– 802.
26. Griffith J, Conway DL. Care of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004; 31: 243– 256.
27. O'Sullivan JB, Mahan C. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:27885.
28. Bonomo M, Gandini ML, Mastropasqua A, Begher C, Valentini U, Faden D, et al. Which cutoff level should be used in screening for glucose intolerance in pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(1):179– 85.
29. Coustan DR, Widness JA, Carpenter MW, Rotondo L, Pratt DC, Oh W. Should the fifty-gram one-hour glucose screening test for gestational diabetes be administered in the fasting or fed state? *Am J Obstet Gynecol* 1986;154(5):1031– 5.

30. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:768-73.
31. Berger H, Mathew S. Counterpoint: Selective Screening for Gestational Mellitus. *Diabetes care* 2010;33:31-9.
32. Blayo A, Mandelbrot L. Screening and diagnosis of gestational diabetes. *Diabetes Metab* 2004;30:575-580.
33. Montagna M, Lippi G, Targher G, Fava C, Guidi GS. Glucose Challenge Test Does not Predict Gestational Diabetes Mellitus. *Inter Med* 2008; 47: 1171-74.
34. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 26 (Suppl 1):103-5.
35. Gabbe SG, Gregory RP, Power ML, Wiliams SB, Schulkin J. Management of diabetes mellitus by obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2004;103:1229-34.
36. Perkins JM, Dunn JP, Jagasia SM. Perspectives in Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Screening, Diagnosis, and Treatment. *Clinical Diabetes* 2007;25:57-62.
37. Reece EA, Leguizamon G, Wiznitzer A. Gestational Diabetes: The need for a common ground. *Lancet* 2009;373:1789-96.
38. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis n the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002;48:436.
39. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health: Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Woman. London, Royal College of Obstetricians and Gynaecology, 1993.
40. Stangenberg M, Agarwal N, Rahman F, Sheth K, al Sedeiry S, De Vol E. Frequency of HLA genes and islet cell antibodies (ICA) and result of postpartum oral glucose tolerance tests (OGTT) in Saudi Arabian women with abnormal OGTT during pregnancy. *Diabetes Res*. 1990; 14(1):9-13.
41. Perucchini D, Fischer U, Spinas GA, Huch R, Huch A, Lehmann R: Using fasting plasma glucose concentrations to screen for gestational diabetes mellitus: prospective population based study. *BMJ* 1999; 319:812–815.
42. Koura E, Lawrence NJ, Penny A, Millauer BA, Robinson S, Dornhorst A, de Swiet M, Steer PJ, Grenfell A, Mather HM, Johnston DG, McCarthy MI: Implications of new diagnostic criteria for abnormal glucose homeostasis in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:933–937.
43. Lind T. Antenatal screening using random blood glucose values. *Diabetes* 1985; 34 (Suppl 2):17-20.
44. Cousins L, Dattel BJ, Hollingsworth DR, Zettner A. Glycosylated hemoglobin as a screening test for carbohydrate intolerance in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;150: 455-60.
45. Roberts AB, Baker JR, Court DJ, James AG, Henlez P, Ronazne ID. Fructosamine in diabetic pregnancy. *Lancet* 1983; 2:998-1000.
46. Zorn TM, Zuniga M, Madrid E, Tostes R, Fortes Z, Giachini F, San Martin S. Maternal diabetes affects cell proliferation in developing rat placenta. *Histol Histopathol* 2011;26:1049–1056.
47. Thompson MO, Vines SK, Aquilina J, Wathen NC, Harrington K. Are placental lakes of any clinical significance? *Placenta* 2002; 23(8): 658-90.
48. 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.
49. Ohagwu CC, Abu PO, Ezeokeke UO, Ugwu AC. Relationship between placental thickness and growth parameters in normal Nigerian fetuses. *African Journal of Biotechnology* 2009; 8:133-138.
50. Gojnic M, Perovic M, Pervulov M, Ljubic A. The effects of adjuvant Insulin therapy among pregnant women with IGT who failed to achieve the desired glycemia levels by diet and moderate physical activity. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2012; 25 (10):2028-2034.
51. Story CJ, Roberts AP, Ryall RG: Borderline maintenance of erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate concentrations in normoxic type 1 (insulin dependent) diabetic subjects. *Clin Sci (Lond)* 1986; 70:127–129.
52. Saldeen P, Olofsson P, Laurini RN. Structural, functional and circulatory placental changes associated with impaired glucose metabolism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 105:136–142.
53. Fadda GM, D'Antona D, Ambrosini G, Cherchi PL, Nardelli GB, Capobianco G, Dessole S. Placental and fetal pulsatility indices in gestational diabetes mellitus. *J Reprod Med* 2001; 46:365–370.
54. Teramo KA, Widness JA, Clemons GK, Voutilainen P, McKinlay S, Schwartz R. Amniotic fluid erythropoietin correlates with umbilical plasma erythropoietin in normal and abnormal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987; 69:710–716.

55. Lolmede K, Durand de Saint Front V, Galitzky J, Lafontan M, Bouloumié A. Effects of hypoxia on the expression of proangiogenic factors in differentiated 3T3–F442A adipocytes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27:1187–1195.
56. Arany E, Hill DJ. Fibroblast growth factor-2 and fibroblast growth factor receptor-1 mRNA expression and peptide localization in placentae from normal and diabetic pregnancies. *Placenta* 1998; 19:133–142.
57. Hill DJ, Tevaarwerk GJ, Caddell C, Arany E, Kilkenny D, Gregory M. Fibroblast growth factor 2 is elevated in term maternal and cord serum and amniotic fluid in pregnancies complicated by diabetes: relationship to fetal and placental size. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2626–2632.
58. Teasdale F. Histomorphometry of the placenta of the diabetic women: class A diabetes mellitus. *Placenta* 1981; 2:241–251.
59. Babawale MO, Lovat S, Mayhew TM, Lammiman MJ, James DK, Leach L: Effects of gestational diabetes on junc-tional adhesion molecules in human term placental vasculature. *Diabetologia* 2000; 43:1185–1196.
60. Jirkovska M, Kubinova L, Janacek J, Moravcova M, Krejci V, Karen P: Topological properties and spatial organization of villous capillaries in normal and diabetic placentas. *J Vasc Res* 2002; 39:268 –278.
61. Leach L, Mayhew TM: Vasculogenesis and angiogenesis in the diabetic placenta. In *Diabetology of Pregnancy*. Djelmis J, Desoye G, Ivanisevic M, Eds. Basel, Karger, 2005, p. 110–126.
62. Desoye G, Shafrir E: The human placenta in diabetic pregnancy. *Diabetes Reviews* 1996; 4:70–89.
63. Laurini RN, Visser GHA, van Ballegooie E, Schoots CJF. Morphologycal findings in placentas of insulin dependant diabetic patients treated with continous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Placenta* 1987; 8:153-165.
64. Fox H. Pathology of placenta. London: Sounders, 1978.
65. Green DW, Mimouni F. Nucleated erythrocytes in healthy infants and infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1990; 116:129-131.
66. Evers IM, Nikkels PGJ, Sikkema JM, Visser GH. Placental pathology in Women with Type 1 Diabetes and in a Control Group with Normal and Large-for-Gestational Age Infants. *Placenta* 2003; 24:819-825.
67. Perović M, Garalejić E, Gojnić M, Arsić B, Pantić I, Jović Bojović D, Fazlagić A, Gardiner H. Sensitivity and specificity of ultrasonography as a screening tool for gestational Diabetes Mellitus. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2012; 25 (8):1348-1353.
68. Gojnić M, Stefanović T, Perović M, Arsić B, Garalejić E, Micić J, Maričić Z, Ratković R, Ljubić A. Prediction of fetal macrosomia and Gestational Diabetes Mellitus with ultrasound parameters of glycemic control. *Clinical and experimental obstetrics gynaecology* 2012; 39(4):512-516.
69. Grannum PAT, Berkowitz RL, Hobbins J. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonic maturity. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133:915–922.
70. Spirt BA, Kagan EH. Sonography of the placenta. *Semin Ultrasound* 1980; 1:293-309.
71. Hills D, Irwin GAL, Tuck S, Baim R. Distribution of placental grade in high risk gravidas. *AJR* 1984; 143:1011-1013.
72. Clair MR, Rosenberg E, Tempkin D, Andreotti RF, Bowie JD. Placental grading in the complicated or high-risk pregnancy. *JUM* 1983; 2(7):297-301.
73. Hiden U, Maier A, Bilban M, Ghaffari-Tabrizi N, Wadsack C, Lang I, Dohr G, Desoye G: Insulin control of placental gene expression shifts from mother to foetus over the course of pregnancy. *Diabetologia* 2006; 49:123–131.
74. Desoye G, Korgun ET, Ghaffari-Tabrizi N, Cetin I, Hahn T. Selective upregulation of placental glycogenin-2 in gestational diabetes is independent of hyperglycemia or hyperinsulinemia. *J Soc Gyn Invest* 2004; 11 (Suppl.):299A.
75. Desoye G, Hauguel-de Mouzon S. The Human Placenta in Gestational Diabetes Mellitus *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl 2): S120-6.
76. Hahn D, Blaschitz A, Korgun ET, Lang I, Desoye G, Skofitsch G, Dohr G: From maternal glucose to fetal glycogen: expression of key regulators in the human placenta. *Mol Hum Reprod* 2001; 7:1173–1178.
77. Radaelli T, Varastehpour A, Catalano P, Hauguel-de Mouzon S. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. *Diabetes* 2003; 52:2951–2958.
78. Xing AY, Challier JC, Lepercq J, Cauzac M, Charron MJ, Girard J, Hauguel-de Mouzon S. Unexpected expression of glucose transporter 4 in villous stromal cells of human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:4097–4101.
79. Schneider H, Reiber W, Sager R, Malek A. Asymmetrical transport of glucose across the in vitro perfused human placenta. *Placenta* 2003; 24:27–33.

80. Thomas CR, Eriksson GL, Eriksson UJ. Effects of maternal diabetes on placental transfer of glucose in rats. *Diabetes* 1990; 39:276–282.
81. Goltzsch W, Bittner R, Bohme HJ, Hofmann E. Effect of prenatal insulin and glucagon injection on the glycogen content of rat placenta and fetal liver. *Biomed Biochim Acta* 1987; 46:619–622.
82. Desoye G, Korgun ET, Ghaffari-Tabrizi N, Hahn T. Is fetal macrosomia in adequately controlled diabetic women the result of a placental defect? A hypothesis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11:258 –261.
83. Perović M. Dijagnostički značaj ultrazvučnog skora u otkrivanju šećerne bolesti trudnica. Doktorska disertacija, 2012. Medicinski fakultet Beograd.
84. Zamlynski J, Bodzek P, Olejek A, Manka G, Grettka K, Kobylec Zamlynska 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.
85. 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.
86. Moore TR. Diabetes in pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R, editors. *Maternal fetal medicine, principles and practice.* Philadelphia: WB Saunders; 1994. pp 934.
87. Chen R, Yoge Y, Ben-Haroush A, Jovanovic L, Hod M, Phillip M. Continuous glucose monitoring for the evaluation and improved control of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;14:256–260.
88. Lewis PJ, Trudinger GJ, Mangez J. Effect of maternal glucose ingestion on fetal breathing and body movements in late pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1978; 85:86-89.
89. Badalian SS, Fox HE, Baxi LV, Chao CR. Doppler ultrasound characteristics of fetal nasal flow in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *J Matern Fetal Med* 2006; 5 (4):206-10.
90. Marsal K. Ultrasonic assessment of fetal activity. *Clin Obstet Gynecol* 1983; 10:541-563.
91. Weber HS, Copel JA, Reece EA, et al.: Cardiac growth of fetuses in diabetic mothers with good metabolic control. *J Pediatr* 1991; 118; 103-7.
92. Ghandi JA, Zhang XY, Maidman JE. Fetal cardiac hypertrophy and cardiac function in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1132-6.
93. Breitweiser JA, Meyer RA, Sivakoff M, et al. Cardiac septal hypertrophy in hyperinsulinemic infants. *J Pediatr* 1980; 96:535-9.
94. Buchanan TA, Kitzmiller JL. Metabolic interaction of diabetes and pregnancy. *Annu Rev Med* 1994; 45:245-60.
95. Macklon NS, Hop WC, Wladimiroff JW. Fetal cardiac function and septal thickness in diabetic pregnancy: a controlled observational and reproducibility study. *Br J Obstetr Gynaecol* 1998; 105:661-6.
96. Veille JC, Hanson R, Sivakoff M, et al. Fetal cardiac size in normal, intrauterine growth restricted, and diabetic pregnancies. *Am J Perinat* 1993; 10:275-9.
97. Fontes-Pedra SRF, Smallhorn J, Ryan G, et al. Fetal cardiomyopathies: etiologies, hemodynamic findings and clinical outcome. *Circulation* 2002; 106:585-91.
98. Sharland GK, Allan LD. Normal fetal cardiac measurements derived by cross-sectional echocardiography. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2003; Volume 2, Issue 3: 175-81.
99. American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations. *J Ultrasound Med* 2010; 29:157–166.
100. Chanthalasenanot A, Somprasit C, Pongrojpaw D. Nomograms of the Fetal Heart between 16 and 39 Weeks of Gestation. *J Med Assoc Thai* 2008;91:1774-1778.
101. Nashaat EH, Mansour GM. Uncontrolled Diabetes Mellitus and Fetal Heart. *Researcher* 2010; 2:45-55.
102. Vedavathi KJ, Swamy R, Kanavi Roop Shekharappa, Venkatesh G, Veerananna HB. Influence of Gestational Diabetes Mellitus on Fetal growth parameters. *Int J Biol Med Res.* 2011; 2(3):832-834.
103. 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.
104. Langer O., Rodriguez DA., Xenakis EM., McFarland MB., Berkus MD, Arrendondo F. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.*1994; 170(4):1036-47.

105. Preece R, Jovanovic L. New and future diabetes therapies: are they safe during pregnancy? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002; 12(6):365-75.
106. Langer O. Fetal macrosomia: etiologic factors. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43:283.
107. Raychaudhuri K, Maresh MJ. Glycemic control throughout pregnancy and fetal growth in insulin-dependent diabetes. *Obstet Gynecol* 2000; 95:190-194.
108. Wong SF, Chan FY, Oats JJN, McIntyre DH. Fetal Growth Spurt and Pregestational Diabetic Pregnancy. *Diabetes Care* 2002; 25:1681-1684.
109. Rossi AC, Vimercati A, Greco P, Baldassarra PF, Lestingi D, Laforgia N, et al. Echographic measurement of subcutaneous tissue as fetal growth index. *Acta Biomed Ateneo Parmense*. 2000; 71 Suppl 1:379-82.
110. Vimercati A, Scioscia M, Coluccia A, Maiorano A, Lonero Baldassarra F, Panella E, et al. Fetal subcutaneous adipose tissue and gestational diabetes mellitus. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2006; 28 (4): 468.
111. Whitelaw A. Subcutaneous fat in newborn infants of diabetic mothers: An indication of quality of diabetic control. *Lancet* 1977;1:15-18.
112. 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.
113. Jovanovic L. The role of continuous glucose monitoring in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2000;2 Suppl 1:S67-S71.
114. Evers IM, de Valk HW, Mol BW, ter Braak EW, Visser GH. Macrosomia despite good glycaemic control in Type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. *Diabetologia* 2002;45:1484-1489.
115. Kyne-Grzebalski D, Wood L, Marshall SM, Taylor R. Episodic hyperglycaemia in pregnant women with well-controlled Type 1 diabetes mellitus: a major potential factor underlying macrosomia. *Diabet Med* 1999; 16:702-706.
116. Nicolaides KH. Turning the Pyramid of Prenatal Care. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29: 183-196.
117. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Wright D, Nicolaides KH. Prediction of preeclampsia from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31:66-74.
118. Beta J, Ventura W, Akolekar R, Syngelaki A, Nicolaides KH: Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors and placental perfusion and function at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31:75-83.
119. Nanda S, Savvidou M, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of gestational diabetes mellitus by maternal factors and biomarkers at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31:135-141.
120. Maslowitz S, Shimonovitz S, Lessing JB, Hochner-Celnikier D. The validity of oral glucose tolerance test after 36 weeks' gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 129:19-24.
121. Persson M, Winkvist A, Mogren I. Surprisingly low compliance to local guidelines for risk factor based screening for gestational diabetes mellitus – A population-based study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2009; 9:53.
122. Lalić NM, Djordjević PB, Jotić A, et al. Determinants of the inhibitory effect of glucose toxicity on growth hormone-induced improvement of insulin secretion from isolated human fetal islets. *Transplant Proc.* 1998; 30:604-5.
123. Grigorakis SI, Alevizaki M, Beis C, Anastasiou E, Alevizaki CC, Souvatzoglou A. Hormone parameters in gestational diabetes mellitus during the third trimester: high glucagon levels. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 49:106-109.
124. Beis C, Grigorakis SI, Philippou G, Alevizaki M, Anastasiou E. Lack of suppression of plasma glucagon levels in late pregnancy persists postpartum only in women with previous gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2005; 42:31-35.

Autor za korespondenciju:
Prim.dr sci.med. Milan Perović
Obilićev venac 1, Beograd
perovicm@eunet.rs