



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



Мр др Виолета Младеновић

**АНАЛИЗА ПАРАМЕТАРА ГЛИКОРЕГУЛАЦИЈЕ,
ЛИПОРЕГУЛАЦИЈЕ И ПАРАМЕТАРА ФУНКЦИЈЕ
ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ ТОКОМ ТРУДНОЋЕ**

докторска дисертација

Ментор: проф. др Александар Ђукић

Крагујевац, 2013.

Mojoj porodici

Per aspera ad astra

ЗАХВАЉУЈЕМ СЕ:

Мом Ментору проф. др Александру Ђукићу на великом доприносу у мом професионалном сазревању и усавршавању, као и успешном завршетку ове дисертације

Проф. др Ђури Мацуту на стручној подршци током израде овог рада

Проф. др Мирјани Варјачић на стручној подршци током израде овог рада

Проф. др Снежани Живанчевић-Симоновић на стручној подршци током израде овог рада

Доц. др Срђану Стефановићу, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, на стручној подршци током израде овог рада

Доц. др Ивану Јовановићу, Центар за Молекулску медицину и испитивање матичних ћелија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, на стручној подршци током израде овог рада

Др Љиљани Милорадовић, гинекологу, Дом здравља „Крагујевац“, на доприносу приликом израде овог рада

Др Ани Бусарац, педијатру неонатологу, Клинички Центар „Крагујевац“, на доприносу приликом израде овог рада

Вишој медицинској сестри Весни Николић и медицинској сестри Данијели Јовановић, Центар за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клинике за интерну медицину Клиничког Центра „Крагујевац“, на помоћи у техничкој реализацији овог рада

Свим трудницама-мајкама које су учествовале у студији

Мојим пријатељима и мојој породици на разумевању, подршци и љубави

Ова докторска дисертација је урађена у Центру за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничког центра „Крагујевац“ и Центру за Молекулску медицину и испитивање матичних ћелија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

САДРЖАЈ

1. УВОД	1
1.1. Параметри гликорегулације током трудноће	1
1.1.1. Метаболизам у нормалној и дијабетесној трудноћи	1
1.1.2. Историја дијабетеса у трудноћи	3
1.1.3. Дефиниција гестацијског дијабетес мелитус-а	4
1.1.4. Патогенеза гестацијског дијабетес мелитус-а	4
1.1.5. Фетални раст у нормалној и дијабетесној трудноћи	8
1.1.6. Епидемиологија гестацијског дијабетес мелитус-а	9
1.1.7. Детекција и дијагностичке стратегије за гестацијски дијабетес мелитус	10
1.1.8. Добитак у телесној маси и понављање гестацијског дијабетес мелитус-а	14
1.1.9. <i>HbA1c</i> током трудноће	15
1.1.10. Терапија гестацијског дијабетес мелитус-а	15
1.1.11. Време, начин и мониторинг порођаја	16
1.2. Метаболизам липида током трудноће	20
1.3. Метаболизам тироидних хормона током трудноће	21
1.3.1. Аутоимунска тироидна болест	22
1.3.2. Епидемиологија аутоимунске тироидне болести	23
1.3.3. Референтне вредности за тироидне хормоне током трудноће	24
1.3.4. Компликације услед аутоимунске тироидне болести и хипотиреозе	25
1.3.5. Терапија хипотиреозе током трудноће	26
1.4. Оксидативни стрес током трудноће	27
2. ЦИЉ	29
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	30
4. РЕЗУЛТАТИ	37
4.1. Карактеристике испитиване популације	37
4.1.1. Број испитаница током студије	37
4.1.2. Анамнестички и антрополошки подаци	38
4.1.3. Подаци из гинеколошке анамнезе трудница	39
4.1.4. Подаци из породичне анамнезе	39

4.2. Анализа укупне испитиване популације у односу на поремећај толеранције гликозе	40
4.2.1. Учесталост фактора ризика за патолошку толеранцију гликозе	40
4.2.2. Учесталост поремећаја гликорегулације током испитиваног периода ...	40
4.2.3. Параметри гликорегулације током испитиваног периода	41
4.2.4. Параметри ККС у испитиваном периоду	48
4.2.5. Биохемијски параметри у испитиваном периоду	49
4.2.6. Анализа параметара липорегулације током испитиваног периода	51
4.2.7. Анализа параметара тироидног статуса током испитиваног периода	53
4.3. Анализа испитиване популације без присуства аутоимунске тироидне болести.	55
4.4. Анализа испитиване популације без присуства аутоимунске тироидне болести и без поремећаја толеранције гликозе	56
4.5. Карактеристике порођаја	63
4.6. Карактеристике неонатуса	64
4.7. Анализа укупне испитиване популације у односу на исход	65
4.8. Параметар оксидативног статуса током трудноће	67
5. ДИСКУСИЈА	70
6. ЗАКЉУЧАК	109
СКРАЋЕНИЦЕ	111
7. ЛИТЕРАТУРА	113
8. ПРИЛОГ	129

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

KEY WORDS DOCUMENTATION

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ АУТОРА

ЛИСТА ОБЈАВЉЕНИХ РАДОВА

LIST OF PUBLISHED PAPERS

1. УВОД

1.1. Параметри гликорегулације током трудноће

1.1.1. Метаболизам у нормалној и дијабетесној трудноћи

Током трудноће, метаболизам мајке се прилагођава тако да обезбеди континуирано снабдевање за експоненцијални раст фетуса. Међу нутритивним материјалима који пролазе плаценту, глукоза је квантитативно најзначајнија, а затим аминокиселине (АК) и витамини. Глукоза је примарни енергетски извор за фетоплацентална ткива. Током ране трудноће, базални ниво глукозе и инсулина и хепатичка глуконеогенеза су непромењени. Током каснијег периода у трудноћи се развија хипогликемија, што се посебно испољава наше, када је степен глуконеогенезе из различитих супстрата појачан (1). Развој хипогликемије код мајке упркос појачаној глуконеогенези и смањеној употреби глукозе од мајчиног ткива, воде у стање инсулинске резистенције (ИР), као резултат високог степена плаценталног трансфера глукозе, који је већи него за било који други супстрат (2). Фетус не синтетише глукозу, али је користи као оксидативни супстрат. Ово узрокује да фетална гликемија буде у нормалним условима нижа од мајчине гликемије, дозвољавајући позитивни матернално-фетални глукозни градијент, и олакшава плацентални трансфер глукозе.

Пораст протеина је есенцијалан за фетални раст и мора бити подупрт активним трансфером АК из циркулације мајке. Метаболизам протеина се мења постепено током трудноће, тако да конзервација азота за фетални раст достиже пун потенцијал у последњем триместру трудноће (3).

Акумулација масних депоа у мајчиним ткивима и хиперлипидемија (ХЛП) код мајке су карактеристичне особине током нормалне трудноће. Мада липиди пролазе плаценту отежано, есенцијалне масне киселине (МК) и полинезасићене МК дугог ланца су неопходне за фетални раст и развој, и морају стићи из мајчине циркулације. Акумулација масти се дешава током прва два триместра и представља већину пораста у мајчиним структурама, које се дешавају током трудноће (3-4). То је резултат хиперфагије и појачане синтезе липида, што води у појачану инсулинску респонсивност масног ткива, која се дешава у раној трудноћи (3). Кетонска тела лако пролазе плаценту. Мада се не производе у фетусу, кетонска тела у феталној циркулацији достижу исту концентрацију као и код мајке. За разлику од онога што се дешава код одраслих, кетонска тела фетус може да искористи, не само као енергетско гориво већ и као супстрат за мождане липиде (3). Мајка и фетус имају корист од појачане липолитичке активности масног ткива, посебно током стања наше. Конверзија глицерола у гликозу дозвољава презервацију других глуконеогенетских супстрата, као што је аланин и друге АК, за њихов трансфер у фетус. Активна продукција кетонских тела из МК мајчине јетре, поред њиховог трансфера у фетус, дозвољава њихову употребу од стране дела мајчиног ткива (скелетни мишићи) као алтернативно гориво. Ова продукција, такође, чува глукозу за плацентални трансфер и за употребу мајчиног ткива, као што је нервни систем који зависи од глукозе. Мада хормони у трудноћи могу допринети неким променама, стање ИР у позној трудноћи је

главни фактор који доприноси порасту липолитичке активности масног ткива и хепатичке продукције *VLDL*, као и пораст глуконеогенезе и кетогенезе у стању наше (5). ХЛП се нормално испољава током последњег триместра и углавном се одражава на пораст триглицерида (*TAG*), са малим порастом фосфолипида и укупног холестерола (*tHol*) (5).

Током трудноће се дешавају велике промене у интермедијарном метаболизму, које ће задовољити феталне енергетске потребе; стварају се прекурзори за фетални и плацентални раст, и за синтезу плаценталних хормона. Са метаболичког становишта, током трудноће се разликују два периода. У првој половини трудноће, током развоја ембриона, дешавају се промене код мајке које воде депоновању енергије и нутритијената. Ове резерве ће бити искоришћене у другој половини трудноће да олакшају брзи фетални и плацентални раст. Током прве половине трудноће појачан је апетит и испољена је нормална или појачана инсулинска сензитивност (ИС). Ове промене ће олакшати преузимање глукозе и липида од стране масног ткива, и повећати залихе липида (6-7). Током прве половине трудноће, већина жена показује пораст масе масног ткива. Како трудноћа напредује, фетално-плацентална јединица убрзано расте, означено изменом у метаболичким путевима: испољава се ИП и смањено је пружање глукозе од стране мајчиних ткива осетљивих на инсулин, као што су бело масно ткиво и мишићи. Овакво стање побољшава снабдевање фетуса глукозом, у периоду када је дневна потреба за глукозом веома висока (30-50 g глукозе/дневно). Студије су показале позитивну корелацију мајчиних *TAG* и порођајне телесне масе (ПТМ) (8).

Током трудноће, метаболизам расте за 15-26%, чиме се подржавају потребе мајке и развој фетуса. Рана трудноћа се карактерише нормалном толеранцијом глукозе (НТГ), нормалном хепатичком глуконеогенезом и нормалном или побољшаном ИС. Како трудноћа напредује, метаболизам угљених хидрата се мења, што води ка повећању секреције инсулина и смањеној ИС. У позној трудноћи је дејство инсулина снижено у поређењу са женама које нису трудне (9).

Липидни метаболизам је, такође, измењен у хепатичком и масном ткиву. У раној трудноћи, естрогени (Е), прогестерон (П) и инсулин стимулишу депоновање липида у мајчина ткива. Иницијално, јавља се снижење серумских *TAG*, МК, *tHol*, липопротеина и фосфолипида. Услед деловања Е и ИП на мајку, долази до испољавања хипертриглицеридемије и липолизе. У 12. недељи гестације (нг) Е узрокује да *tHol*, а посебно *HDL* буду главно метаболичко гориво за плаценту, тако да серумска концентрација расте. Хумани хорионски гонадотропин (енгл. *Human chorionic gonadotropin, hCG*), пролактин (ПРЛ) и глукагон такође стимулишу липолизу у позној трудноћи. Они утичу да се гликоза и протеини шаљу ка фетусу, док се ткива мајке окрећу ка окидацији МК и кетогенези, да би задовољили потребе за енергијом. Током последњег триместра се могу видети и промене у хепатичкој глуконеогенези. Двоструко ниже вредности базалних концентрација глукозе и инсулина код трудница, у односу на жене које нису трудне, јетра компензује секретујући 16-30% више глукозе, како би се задовољиле енергетске потребе мајке и фетуса (10). Да би се сачувала концентрација глукозе у уском опсегу, здрава трудница треба да своју инсулинску секрецију повећа и до четири пута. Када панкреас није у могућности да компензује повећану потребу за инсулином у трудноћи, настаје гестацијски дијабетес мелитус (ГДМ), који резултује хипергликемијом и хиперинсулинемијом (ХИ) мајке и фетуса. Ове повећане вредности глукозе и инсулина доводе до настанка компликација код мајке и фетуса, од којих је најчешћа фетална макрозомија. Друге компликације укључују: хипогликемију, еритроцитозу, хипокалцемију, хипомагнезијемију, хипербилирубинемију, редистрибуцију гвожђа, респираторни дистрес синдром (РДС) и неуролошке поремећаје. Лоша метаболичка контрола може бити директно повезана са

степеном неуролошког функционисања, тако да су ова деца склонија развоју метаболичког синдрома (МС), као и дијабетес мелитуса тип 2 (ДМ2). Испитивања су показала да здрава трудница у трећем триместру има ниже пре и постпрандијалне гликемије (ППГ) у односу на жену која није трудна. Уколико је мајка хипергликемична, фетус ће бити изложен сталној хипергликемији или интермитентним пулсевима хипергликемије, тако да утиче на прематурно стимулисање инсулинске секреције код фетуса. Фетална ХИ може изазвати пораст феталне масне масе (макрозомија) и последично тежак порођај, или узроковати инхибицију плућне матурације сурфактанта, и последично РДС у неонатуса. Такође, фетус може да има снижену концентрацију серумског калијума (К) узрокованог повећаном концентрацијом глукозе и инсулина, и последично срчане аритмије. Неонатална хипогликемија може последично да изазове неуролошка оштећења. Повећана је преваленција конгениталних аномалија и спонтаних побачаја (СП) код жена са ГДМ са лошом гликемијском контролом током периода феталне органогенезе, која се завршава до седме недеље после концепције (11). После периода органогенезе, хипергликемија мајке интерферира са нормалним феталним растом и развојем током другог и трећег триместра. Показано је да је ППГ најважнија варијабла која утиче на каснији ризик за настанак неонаталне макрозомије (12).

Пендерсенова хипотеза која је постављена 1952. године гласи: *“Хипергликемија мајке резултује феталном хипергликемијом и, стога, хипертрофијом феталних острваца са хиперсекрецијом инсулина, што даље значи повећано фетално коришћење глукозе. Овај феномен ће објаснити неколико абнормалних структура и промена нађених код новорођенчади”* Ова хипотеза указује да је фетални прекомерни раст (дијабетесна фетопатија) повезан са повећаним трансплаценталним трансфером глукозе, који стимулише ослобађање инсулина феталних β ћелија и последично макрозомију (13-15).

1.1.2. Историја дијабетеса у трудноћи

Пре сто година је медицинска литература о дијабетесу у трудноћи била врло ограничена. Трудноћа сама по себи није била мање учестала, али је исход порођаја био праћен многим другим проблемима, који су утицали на медицинске поремећаје хроничне природе, тако да су остајали непрепознати и занемарени. *Banting* и *Best* су открили инсулин и добили Нобелову награду за медицину и физиологију 1923. године. До овог открића, једино лечење дијабетеса је представљала дијета, тако што су се са смањењем уноса хране, смањивали симптоми болести (16). У првим белешкама *Vennwitz*-а из 1823. године, сматрало се да је дијабетес заправо симптом трудноће, јер су симптоми дијабетеса и гликозурија нестајали после успешне трудноће. Прва проспективна студија о метаболизму глукозе у трудноћи је спроведена 1954. године у Бостону, када је коришћен скрининг са 50 g глукозе, тада широко прихваћено у САД (6). *O'Sullivan* је први употребио термин ГДМ 1961. године (16). У то време у САД су установљени критеријуми за ОГТТ (орални глукоза толеранс тест) са 100 g глукозе (17). *Jorgen Pedersen* је употребио термин гестацијски дијабетес мелитус (ГДМ) у својој монографији 1967. године, када је приказао да се поремећај толеранције глукозе у трудноћи вратио на нормалу после порођаја (18).

1.1.3. Дефиниција гестациског дијабетес мелитуса

ГДМ се дефинише као било који степен глукозне интолеранције, са почетком или првим појављивањем током трудноће (19- 20). Ова дефиниција не укључује само жене код којих се дијабетес појављује као пролазни поремећај током трудноће и нестаје после порођаја, већ и оне код којих се појављује тип 1 дијабетеса (ДМ1), као новооткривени у трудноћи и траје и после порођаја. Дефиниција се примењује без обзира да ли се користи инсулин или само дијета у лечењу, и уколико стање перзистира и после трудноће. То не искључује могућност да се препозната интолеранција гликозе испољила са трудноћом (20-21). ГДМ је обично благ и не угрожава живот труднице, али хипергликемија повећава фетални морбидитет. Због тога је током трудноће неопходно одржавање нормогликемије. Према хетерогености поремећаја који се дефинише као хипергликемија, Светска здравствена организација (*World Health Organization, WHO*) је 1985. године сврстала ГДМ у посебан тип дијабетеса. Америчка асоцијација за дијабетес (*The American Diabetes Association, ADA*) је препознала да степен хипергликемије одражава тежину метаболичког процеса (22). ГДМ је контроверзан клинички ентитет за који се верује да демаскира компензаторне метаболичке абнормалности које карактерише релативан инсулински дефицит и повећана ИР. *Hunter* и *Milner* су рекли да је “ГДМ дијагноза која још увек тражи своју болест” („*GDM is a diagnosis still looking for a disease*”). *Beard* и *Hoet* су закључили да је ГДМ клинички ентитет удружен са повећаним феталним и неонаталним морбидитетом (23).

1.1.4. Патогенеза гестациског дијабетес мелитуса

ГДМ се обично презентује у трећем триместру трудноће када сазрева плацента. Плацентални хормони доприносе ИР, која обично опада пошто се породи плацента (24). Глукоза пролази плаценту и стимулише феталну продукцију инсулина. С обзиром да доста трудница са ГДМ касније развије ДМ2, као и да оба стања испољавају ИР, неки аутори (24-25) сматрају да они представљају сасвим одређене тачке у континууму глукозне интолеранције. Инсулин мајке не пролази плаценту, а феталне β ћелије не стварају инсулин до 12. нг. (25). Трудноћа представља стање ИР и ХИ која у неких жена може да предиспонира развој дијабетеса. ГДМ се развија када функција панкреаса жене није довољна да превазиђе дијабетогено окружење трудноће. ИР током трудноће потиче од различитих фактора, укључујући измењену секрецију хормона растења (ХР) и кортизола (инсулинских антагониста), и хумани плацентални лактоген (*hPL*) кога производи плацента и који утиче на метаболизам МК и глукозе, стимулише липолизу и смањује преузимање глукозе. Е и П такође доприносе нарушавању равнотеже глукозе и инсулина. Повећано нагомилавање масти у трудница, смањена физичка активност и повећан калоријски унос доприносе овом стању релативне глукозне интолеранције (26).

Механизми укључени у ИР индуковану трудноћом су повезани са разним факторима. Током друге половине трудноће, постоји неколико хормонских и метаболичких алтерација које олакшавају развој ИР. Међу њима су хипертриглицеридемија и повишене неестерификоване МК, које секундарно повећавају ниво *hPL* и појачавају липолизу, што води у појачан ћелијски метаболизам МК, који проузрокује обратно, интрацелуларни пораст нивоа никотинамид-аденин-динуклеотида (*NADH*) и аденозинтрифосфата (*ATP*). Ово интрацелуларно стање снижава активност глукокиназе и ћелијску способност да фосфорилише гликозу, смањујући ћелијско преузимање ових супстанци. Висока концентрација П, нађена у другој половини трудноће, такође игра улогу у настанку ИР индуковане трудноћом (27). Механизми

који воде развоју ГДМ нису јасно дефинисани, али су вероватно повезани са егзацербацијом дисфункције β ћелије у особа генетски предиспонираних на алтерацију β ћелије, који фаворизују развој ГДМ. У том смислу, ГДМ ће изгледати као ДМ2 (28).

ХЛП може током трудноће да смањи капацитет β ћелија да секретују инсулин (28). МК под одређеним условима могу да индукују инсулинску секрецију, док пролонгирано висок ниво МК може да ошгети β ћелију, смањујући инсулинску секрецију. У анималном моделу трудноће, снижење слободних МК у плазми и TAG повећава инсулинску секрецију после ОГТТ-а (29). Повишен унос хране који се развија током ране трудноће, може да доведе до хиперплазије β ћелија. У генетски предиспонираних субјеката, ово повећано снабдевање β ћелије глукозом и МК, може да повећа ћелијски метаболизам, што води до повећања ћелијске апоптозе и ћелијске смрти (30). Гојазност такође повећава ИР (31).

Трудноћом изазвана ИР чини да су гојазне жене склоне да развију ГДМ. Независно од механизма који су укључени, у ГДМ постоји релативни мањак инсулина током периода када високе потребе за инсулином треба да компензују ИР која се развија у трећем триместру трудноће. Када се развије ГДМ, у мајчиним ткивима где је пружање глукозе инсулин зависно, развија се хипергликемија. Због матerno-плаценто-феталног трансфера глукозе, које је концентрационо зависно од стања хипергликемије мајке, постоји појачани плацентални трансфер глукозе, тако да се развија фетална хипергликемија и секундарно ХИ. Пошто је инсулин један од главних фактора раста током феталног живота, ова ХИ води до макрозомије и секундарних компликација, рођења крупне бебе, перинеалних повреда и порођајних траума, укључујући дистоцију рамена. ХИ остаје у новорођеначком периоду и повећава ризик од хипогликемије, јер се умбиликално снабдевање глукозом нагло прекида после порођаја (31).

Трудноћа је нормално праћена прогресивном ИР, која почиње средином трудноће и прогредира током трећег триместра до нивоа који је сличан степену ИР у пацијената са ДМ2. Чини се да ИР представља резултат комбинације гојазности мајке и инсулин-десензитирајућег ефекта хормонских продуката плаценте (15, 32-33). Већина жена са ГДМ има дисфункцију β ћелије, која се дешава услед хроничне ИР. Као резултат, труднице са ГДМ имају склоност ка развоју веће ИР у односу на нормалну трудноћу. Непознати су ћелијски механизми који су одговорни за настанак ИР у нормалним и дијабетесним трудноћама (34-35).

Механизам који је одговоран за пораст инсулинске секреције током трудноће, још није разјашњен. Главни доприносиоци фактори су пораст масе β ћелија, комбинација хиперплазије и хипертрофије. Повећање масе β ћелија може допринети повећаној концентрацији инсулина упркос нормалној или сниженој концентрацији гликозе у позној трудноћи, и појачава инсулински одговор на глукозу током трудноће (2-3 пута изнад нивоа пре трудноће) (36). Током продужених периода метаболичких потреба за инсулином, ендокрини панкреас може одговорити повећањем масе β ћелија, повећањем величине ћелија и променом равнотеже између пролиферације и апоптозе. Ендокрини панкреас је микроорган који је есенцијалан за хомеостазу глукозе. Маса β ћелија је одређена продукцијом броја и величине панкреасних β ћелија. Компензаторне промене у маси β ћелија су контролисане повећањем величине ћелија и прилагођавањем степена пролиферације β ћелија и смрти. Познато је да је повећана маса β ћелија адаптација на прогресивну ИР која се развија током трудноће. *hPL* и ХР повећавају хепатичку глуконеогенезу и липолизу, а пораст нивоа *IGF-1* мајке као одговор на пораст ХР. Механизми основа ових процеса су још непознати, парадигма трудноће је јединствени пример брзе и реверзibilне експанзије β ћелија, са различитим степеном пролиферације и апоптозе β ћелија које се дешавају у физиолошком стању. Баланс

између раста β ћелија и губитка је чврсто регулисан. Функционална маса β ћелија нормално компензује повећане потребе за инсулином, на пример, током трудноће. Ако је овај еквилибријум нарушен, компензација β ћелија може посустати, резултујући са ГДМ (37). ГДМ се сматра примарно поремећајем метаболизма угљених хидрата, тако да ниво глукозе постаје „кључни играч“ за лечење током трудноће. Нормална трудноћа се описује као „дијабетогено стање“ услед промене у обрасцу секреције инсулина и ИС, који повећавају ППГ и инсулински одговор у каснијем току трудноће (35, 38-39). У ГДМ постоји погоршање функције β ћелије, посебно прве фазе секреције инсулина. У студији на Латино женама са ГДМ, показана је редукција функције β ћелије од 67% у односу на здраве контроле. Ослобађање у другој фази секреције инсулина је слична као код НТГ (39). *Ryan* је показао 40% снижења ИС код жена са ГДМ у односу на контролу. *Catalano* је потврдио ове резултате описујући лонгитудиналне промене у ИС и инсулинском одговору код жена са НТГ и ГДМ пре и током трудноће (40). Потенцијална етиологија ГДМ је ограничена резерва β ћелија (41). Глукозу користе континуирано и плацента и фетус, резултујући нижом гликемијом наше од ране трудноће ка даљем току. ИР се појављује у другом триместру, водећи до повишене ППГ, и наглашенија је у вишеплодним и хипертензивним трудноћама (41-43). Познато је да је дефект у компензацији β ћелија који карактерише ГДМ хроничан (није стечен током трудноће). Трудноћа обезбеђује физиолошки тест телесног глукорегулаторног капацитета (44).

Показано је да се ГДМ јавља као резултат комбинације ИР и смањене инсулинске секреције. Слична учесталост *HLA-DR2*, *-DR3* и *-DR4* антигена код здравих трудница и оних са ГДМ, као и ниска преваленција маркера аутоимунске деструкције β ћелија у ГДМ, искључују могућност да ГДМ има аутоимуно порекло. Трудноћа је удружена са хормонским променама које имају директан ефекат на толеранцију угљених хидрата. У раној трудноћи расту концентрације П и Е, али су њихова садејства на инсулин у противтежи, тако што П узрокује ИР, док је Е смањује. У другом триместру нивои *hPL*, кортизола и ППЛ расту, узрокујући снижење фосфорилације ИРС-1, што продубљује ИР. ГДМ је предиктор за појаву ДМ2 касније у животу. Кумулативна инциденција ДМ2 је 5% на пет година. ГДМ је предиктор, или чак рана манифестација синдрома ИР-МС (15, 45).

У нормалној трудноћи, плацентална продукција дијабетогених хормона, као што је *ХР*, *СРН*, *hPL* и П су доприносећи фактори који индукују настанак ИР и компензаторне ХИ. Код неких жена, продукција инсулина у панкреасу не може да компензује ову ИР па се развија интолеранција глукозе. ДМ1 и ДМ2 се, такође, могу појавити у трудноћи, па треба обратити пажњу на диференцирање овог типа ДМ од ГДМ, који нестаје после порођаја (15, 38, 46-47).

Рана фаза секреције инсулина игра круцијалну физиолошку улогу у одржавању хомеостазе глукозе, тако да оштећено рано ослобађање инсулина може узроковати постпрандијалне хипергликемијске екскурзије. Иницијални пораст глукозе по уносу obroка стимулише брз пораст у секрецији инсулина који заузврат, ограничава постпрандијални раст нивоа глукозе чиме се ограничава екскурзије глукозе током obroка. Овај антихипергликемијски ефекат се примарно остварује у јетри, дозвољавајући прогресивну супресију ендогене продукције глукозе. Рана фаза секреције инсулина је круцијална за противтежу глукагон-посредованог пораста концентрације глукозе редукцијом глуконеогенезе, чак и у одсуству друге фазе секреције инсулина (48). Глукокиназа (*GCK*) је ензим присутан у β ћелијама панкреаса, има виталну улогу, и омогућава да β ћелија прецизно детектује ниво гликемије и подешава инсулинску секрецију како би одржали гликемију у хомеостатском нивоу око 4.5 mmol/L (49).

Друга половина трудноће се карактерише прогресивном ИР, ХИ и благим постпрандијалним хипергликемијама. Већина жена је способна да повећа секрецију инсулина да компензује ово стање ИР и очува НТГ, али и могу доживети исцрпљење β ћелије и настанак ГДМ-а (50). Узроци дисфункције панкреасне β ћелије су нејасни. Постоје три објашњења: 1) аутоимунска дисфункција β ћелије, 2) висок пенетрантна генетска абнормалност која води до оштећене секреције инсулина и 3) дисфункција β ћелије удружена са ИР. Постоји скоро линеарни пораст кумулативне инциденце ДМ у првих десет година после трудноће. У поређењу са НТГ, оне са ГДМ имају нижу секрецију инсулина за њихов степен ИР. Плацента служи као примарни *interface* између мајке и фетуса. Алтерације у плаценталним транспортним функцијама се могу модификовати утицајем на метаболичке абнормалности мајки са ГДМ у развоју фетуса. Плацента је богат извор стероида и пептида, показана је појачана експресија цитокина као што су *TNF*, *IL-6*, и лептин код ГДМ, што води развоју претеране ИР (51).

Нормална инсулинемија наше током трудноће износи 5-13 *mU/mL*, просечно 8 *mU/mL*. ОГТТ је најчешћи метод за процену метаболичког ризика током трудноће. Инсулинемија у ОГТТ може обезбедити додатне информације о метаболизму мајке, а *C*-пептид одражава реалну продукцију инсулина, и део је проинсулина. У β ћелијама проинсулин се ензимски разлаже до инсулина и *C*-пептида, оба се симултано секретују у еквимоларним концентрацијама у крв. Полуживот инсулина је око 5 минута, а *C*-пептида око 30 минута. Инсулин се метаболише преко јетре, бубрега, плућа, мишића и плаценте (52).

Трудноћа је сама по себи стање инфламације, која вероватно покреће имунотолеранцију фетуса према мајци. Инфламација је стога постала значајан фактор за разумевање механизма за повећану ИР у трудноћи. Гојазне жене постају трудне са већом ИР у односу на оне које нису гојазне. Пораст ИР од 50-60% даље повећава метаболички стрес код ових жена. Ове метаболичке промене стварају вишак хранљивих материја и цитокине у којима се развија фетоплацентална јединица. *Langer* и *Yogev* су показали да ризик од макрозомних беба код жена са добро контролисаним ГДМ је у функцији њиховог прегравидног индекса телесне масе (ИТМ). Труднице са прекомерном телесном масом (ТМ) са добро контролисаним ГДМ на дијети имају 50% већи ризик од макрозомије у односу на оне са нормалном ТМ и ГДМ. Ризик од макрозомије расте два пута уколико је жена била гојазна. Код жена са лоше контролисаним ГДМ, ризик расте три пута. Гојазне жене или оне са прекомерном ТМ, са добро контролисаним ГДМ на инсулину немају повећани ризик од макрозомије у односу на референтну групу. Овај ефекат инсулина да смањи ризик од макрозомије може бити у вези са ефектима инсулина како на липидни, тако и на метаболизам гликозе. ИР или дијабетес *per se* су поремећаји који утичу на метаболизам гликозе. Повећане СМК и *TAG* су обележја ИР, посебно код гојазних жена. Познато је да неонатуси гојазних жена или оних са прекомерном ТМ су знатно тежи на рођењу у односу на децу просечно ухрањених жена због *in utero* метаболичког окружења које утиче примарно на раст масне масе (13).

Инцидентца ГДМ гојазних жена је виша у односу на негојазне (6-12 *vs.* 2-4%). ГДМ се дешава у око 8.8% трудноћа у развијеном свету, а ризик за ГДМ је пропорционалан ИТМ мајке. Ризик од развоја ГДМ код ИТМ $>30 \text{ kg/m}^2$ је 2,9 пута већи у односу на ИТМ $>20 \text{ kg/m}^2$. Добитак у ТМ између трудноћа и повећана старост мајке повећавају ризик од развоја ГДМ. Постоји ризик од 10% годишње од развоја ДМ2 код жена са ГДМ. Гојазне жене са анамнезом ГДМ имају два пута већу преваленцу од касније појаве ДМ2 у односу на негојазне (47).

Преваленца гојазности се драматично повећала широм света у последње две деценије (53). У САД у 2009. години, око 68% популације имало је прекомерну ТМ,

дефинисано као ИТМ $>25 \text{ kg/m}^2$. Око 35% одрасле женске популације је гојазно са ИТМ $>30 \text{ kg/m}^2$, и око 7.2% има ИТМ $>40 \text{ kg/m}^2$ (54). Око 50-60% жена је на почетку трудноће са прекомерном ТМ или гојазно. Оваква ТМ је удружена са развојем ГДМ, а 65-75% жена са ГДМ има прекомерну ТМ или је гојазно (54-55). Гојазност мајке и ГДМ су удружени са НИ трудноће. Мајке са овим стањима се суочавају са већим степеном гестационе хипертензије, прееклампсије и царског реза (ЦР). Новорођенчад ових мајки су у повећаном ризику за макрозимију, порођајну трауму, хипогликемију и пријем у Јединицу интензивне неге (ЈИН). Такође су у повећаном ризику за гојазност касније током живота. Лечење поремећаја толеранције глукозе током трудноће редукује нежељени исход (НИ), укључујући макрозимију и гестациону хипертензију. Нађена је директна повезаност мајчиног ИТМ пре трудноће и гестационе хипертензије и неонаталне гојазности, независно од параметара током ОГТТ-а (56). Експозиција деце гојазних мајки је снажан предиктор ризика за МС код плода крупног за гестациону доб (*large-for-gestational-age, LGA*). Ово упућује да међу гојазним мајкама без клиничког ГДМ, фетална хиперинсулинемија (ХИ) се може развити због благе хипергликемије мајке која је испод вредности за дијагнозу ГДМ (31).

1.1.5. Фетални раст у нормалној и дијабетесној трудноћи

Органогенеза почиње три недеље после фертилизације и завршава се 8. или 10. нг. Док жена осети да је трудна, основна органогенеза се већ десила. Периконцептуална хипергликемија је тератогена. Инсулин мајке не пролази плаценту, а феталне β ћелије не продукују инсулин до 12. нг. (57). Рана хипергликемија може да доведе до конгениталних малформација и побачаја који су 2-3 пута чешћи међу трудницама са ДМ1 и ДМ2. Веома је значајна добра прекоцепцијска гликемијска контрола. Досадашњи резултати нису показали ефекте ГДМ на органогенезу (58).

Макрозимија се дефинише као телесна маса новорођенчета $>4000\text{-}4500 \text{ g}$ (у већини студија $>4000 \text{ g}$), или као плод крупан за гестациону доб (*large-for-gestational-age, LGA*), што је величина $> 90.$ перцентила и налази се у око 5.5-10% свих неонатуса, мада је инциденца већа у новорођених у мајки са дијабетесом (10-33%) (59). Фетус, изложен високој концентрацији гликемије мајке, одговара продуковањем веће количине инсулина у своју циркулацију. Како инсулин има сличности са хормоном раста, то условљава настанак феталне макрозимије и повећане учесталости ЦР. Макрозомна и *LGA* новорођенчад се рађају у 12% у општој популацији, са инцидентом 18-29% код трудноћа компликованих са ГДМ (39, 60-62).

Установљени фактори ризика (ФР) за макрозимију укључују хипергликемију мајке, повећану ТМ мајке пре трудноће, доб мајке >40 година и и плурипаритет. То значи да је највећи број макрозомних беба без дефинисаних ФР мајке, јер ГДМ предиктује мање од 5% макрозимије (39, 63). Макрозимија предиспонира порођајну асфиксију и порођајну трауму као што је дистоција рамена или фрактура клавикуле. Дугорочне секвеле макрозимије укључују повећан ризик за ДМ2. Неонатална хипогликемија је у вези са панкреасном хиперплазијом која резултује са ХИ (39). Макрозимија је најчешћа компликација ГДМ. *Herranz* је показао да су хипергликемијске екскурзије најјачи предиктор *LGA* новорођенчади (48).

Потомство жена са ГДМ има повећан ризик за интолеранцију гликозе и дијабетес у позној адолесценцији и младости. Метаболички надзор мајке треба да буде усмерен ка детектовању хипергликемије, која представља повећан ризик по фетус (62). Развој и раст фетуса зависи од пролаза нутритијената преко плаценте. Промене у снабдевању глукозе, АК и липида се одражавају на фетални раст. Главна супстанца за

раст је глукоза, коју фетус не може самостално да синтетише, већ је преузима из мајчине циркулације олакшаном дифузијом кроз плаценту која је регулисана у основи концентрацијом глукозе у мајчиној крви (64). Због тога, метаболичко стање мајке представља прву детерминанту феталног раста. У нормалној трудноћи ИС на нутритијенте опада код свих жена како напредује трудноћа. Резултат снижења ИС је већа доступност нутритијената и већа концентрација инсулина за развој фетоплаценталне јединице. Метаболички поремећаји хомеостазе глукозе код мајке, од благе интолеранције гликозе до испољеног дијабетеса су у стању да повећају стимулацију феталних β ћелија са последичном ХИ, која је одговорна за фетални хиперсоматотропизам, селективно убрзану потрошњу енергије и депоновање у инсулин сензитивним феталним ткивима, што и доводи до повећане инциденције феталне макрозомије (65).

1.1.6. Епидемиологија гестациског дијабетес мелитуса

Преваленција ГДМ варира са преваленцијом ДМ2 (66). *WHO* је 1997. године утврдила да је преваленција дијабетеса у одраслих показала очекивани пораст од 120%, односно да ће пораст броја оболелих са 135 милиона у 1995. години, бити 300 милиона у 2025. години (67). Овај број који укључује и ГДМ, треба да упозори лекаре да посебно обратe пажњу на ову популацију, посебно у земљама у развоју. Преваленција се креће од 1-14% свих трудноћа, у зависности од популационе студије и заступљеног дијагностичког теста (68-71). Преваленција ГДМ расте са повећањем броја гојазних, старијих и жена са седантерним начином живота (72). Инциденција ГДМ је 0.15-15%, и кореспондира са преваленцијом ДМ2 и интолеранција гликозе у одређеној популацији. Око 90% дијабетеса у трудноћи је класификовано као ГДМ, 7% као претходно дијагностикован ДМ2 и 4% ДМ1. Велике студије су показале да се ГДМ јавља у 2.2-8.8% трудноћа, у зависности од етничке припадности и критеријума за дијагнозу (73-74). Око 7% свих трудноћа у САД се компликује ГДМ-ом, резултујући са више од 200 000 случајева годишње, са порастом од ~10-95% у последње две деценије (50). У САД преваленција ГДМ је већа у Афроамериканки, Хиспано, Америчких Индијанаца и Азијаткиња него у белкиња, и варира од 2-15%, а најчешће се јавља у 2-5% трудноћа, и брзо расте у светлу епидемије гојазности (75). У другим земљама варира од 1-38%, у Индији 19%, у Немачкој <1% (56, 73).

Подаци из литературе указују да се епидемиологија ГДМ карактерише следећим:

- Разлике у скрининг процедурама и дијагностичким критеријумима могу представљати тешкоћу у поређењу учесталости ГДМ у различитим популацијама. Доказано је да је раса независни ФР за ГДМ, која варира у преваленцији у директној пропорцији са преваленцијом ДМ2 у датој популацији или етничкој групи.
- У одсуству ФР, инциденција ГДМ је ниска. Неки аутори предлажу да селективни скрининг може бити користан, посебно с обзиром на растућу епидемију ГДМ.
- Синдром полицистичних јајника (*PCOS*) је значајан фактор ризика за ГДМ, посебно са постојањем ИР.
- Генетичка основа није најјаснија.
- Степен понављања ГДМ (35-80%) је под утицајем паритета, ИТМ, ране дијагнозе ГДМ, потребе за инсулином, добијањем у тежини и интервалима између трудноћа.

-
- Труднице са интолеранцијом глукозе (*Impaired Glucose Tolerance, IGT*) и абнормалним скрининг тестом (*Glucose challenge test, GCT*) имају повећан ризик од НИ у односу на жене са НТГ и нормалним *GCT*.
 - Жене са дијагнозом ГДМ у раној трудноћи представљају подгрупу високог ризика, са повећаном инциденцијом порођајних компликација, понављаним ГДМ и развојем ДМ2.
 - Хипертензивни поремећаји у трудноћи и касније могу бити чешће у жена са ГДМ. Могући механизам је ИР.
 - Жене са ГДМ су у повећаном ризику за ДМ2, посебно гојазне труднице, оне које су дијагностиковане пре 24. нг. и оне које захтевају инсулин у терапији ГДМ (67).

1.1.7. Детекција и дијагностичке стратегије за гестациски дијабетес мелитус

Скрининг за ГДМ представља извођење ОГТТ-а код свих жена са ФР. Ови ФР су присутни у око 30% жена, али не развијају све оне значајан поремећај толеранције глукозе током трудноће, што значи да се многе жене непотребно тестирају, док неке од оних које развију ГДМ остану неоткривене (76). Како је пораст ИР највећи у 3. триместру, ГДМ се обично јавља у том периоду. Скрининг за ГДМ се обично ради 24-28. нг. (64). Неколико ФР је удружено да би се развио ГДМ. Најчешћи ФР су: анамнеза макрозомије детета у претходној трудноћи, ТМ на рођењу >4000 g, етничка припадност групи са већом преваленцијом ДМ2, *PCOS*, есенцијална хипертензија или трудноћом изазвана хипертензија, анамнеза спонтаних побачаја и необјашњива мртворођеност, позитивна породична анамнеза за дијабетес у рођака првог колена, гојазност (ТМ >110% од идеалне ТМ или ИТМ >30 kg/m²), више од 25 година старости, *acanthosis nigricans*, употреба кортикостероида, перзистентна гликозурија као и анамнеза ГДМ у претходним трудноћама. У 50% трудница са ГДМ нису установљени ФР (26, 64). Клиничке и епидемиолошке студије су показале агрегацију ФР, указујући на мултифакторијалан процес уз генетске и факторе средине (77).

ОГТТ процењује способност организма да метаболише глукозу, и годинама се користи као “златни стандард” за дијагнозу дијабетеса. Пораст ППГ се обично дешава пре пораста гликемије наше (ГН), тако да је ППГ сензитивни индикатор ризика за развој дијабетеса и рани маркер интолеранције гликозе. Студије показују да је повећана ППГ после 2ч у ОГТТ бољи предиктор морталитета свих узрока и кardiоваскуларног морталитета или морбидитета него ГН. ОГТТ је прихваћен као дијагностички модалитет од *ADA*, *WHO/IDF* (78).

Процену ризика за ГДМ треба урадити на првој пренаталној визити. Жене са клиничким карактеристикама конзистентним са високим ризиком за ГДМ треба подржати да се тестирају што пре. Статус са ниским ризиком не захтева тестирање, али је ова група лимитирана следећим карактеристикама: доб испод 25 година, нормална ТМ пре трудноће, члан етничке групе са ниском инциденцијом ГДМ, негативна породична анамнеза за дијабетес у рођака првог степена, негативна лична анамнеза за поремећај толеранције глукозе, (Табела 1.1.) (39, 64, 79).

Табела 1.1. Фактори ризика за ГДМ

Фактори ризика за ГДМ	
Актуелна трудноћа	Доб (>25 година)
	ИТМ (прекомерна ТМ или гојазност)
	раса/етничка припадност
	полихидрамнион
	суспектна макрозомија
Гинеколошка анамнеза	ГДМ у претходној трудноћи
	макрозомија у претходној трудноћи
	необјашњива мртворођеност
Лична/породична анамнеза	ДМ2 у првих рођака
	Синдром полицистичних јајника
	Метаболички синдром

Присуство ГН (енгл. *fasting blod glucose, FBG*) >105 mg/dL (5.8 mmol/L), може да буде удружен са повећаним ризиком за интраутерину феталну смрт током последњих 4-8. нг. Мада некомплицовани ГДМ са мање озбиљним хипергликемијама није удружен са повећаном перинаталним морталитетом, ГДМ било ког степена повећава ризик за макрозомију. Касније компликације могу да резултирају из поремећаја феталног раста и/или промене у акушерском приступу обзиром на сазнање да мајка има ГДМ. Жене са ГДМ су у повећаном ризику за развој дијабетеса, обично ДМ2, после трудноће. Гојазност и остали фактори који потпомажу ИП изгледа да повећавају ризик за ДМ2 после ГДМ, док су маркери аутоимуности усмерени на ћелије острваца удружени са повећаним ризиком за ДМ1 (69). ГН >126 mg/dL (7 mmol/L) или у току дана >200 mg/dL (11.1 mmol/L) су критеријуми за дијагнозу дијабетеса, уколико се потврди следећег дана и одвраћа од извођења било код теста. У одсуству овог степена хипергликемије, евалуација у смислу ГДМ у жена са просечним или повишеним ризиком треба да иде у једном од следећа два правца (69):

Једностепенни приступ (WHO): Извести дијагностички ОГТТ без скрининга. Овај приступ је *cost-effective* у високо ризичних пацијената или одређеној популацији (Северна Америка).

Двостепенни приступ (ADA, заснована на раду O'Sullivan и Mahan): Извести иницијални скрининг мерењем серумске или плазма концентрације глукозе 1ч после примене 50 g глукозе, а затим извести дијагностички ОГТТ у популацији жена чији је скрининг тест позитиван. Када је у питању двостепенни приступ, гранична вредност за скрининг је 140 mg/dL (≥ 7.8 mmol/L), који идентификује око 80% жена са ГДМ или расте до 90% уколико је *cut-off* 130 mg/dL (7.2 mmol/L). Применом било ког од ова два приступа, дијагноза ГДМ је заснована на резултату ОГТТ-а. Нажалост, није постигнут консензус о скрининг и дијагностичким критеријумима, тако да постоје две различите стратегије (69, 80-81).

ADA је препоручила универзалан скрининг 1996. године, али је ревидирала препоруке 1997. године, сугеришући на селективан скрининг жена са високим ризиком за ГДМ (82). Универзални скрининг тест је постао врло популаран последњих година. ADA и Америчко удружење гинеколога и акушера (*American College of Obstetricians and Gynecologists Committee, ACOG*) су препоручили примену GCT од 24-28. нг. Ова скрининг метода се показала сензитивном (79%) и специфичном (87%) од других доступних метода, али је једино прикладна у популацији са високом преваленцом дијабетеса, или за оне са повећаним ризиком, као што су старије или гојазне жене (83).

Једноставнији и јефтинији тест је такозвано „насумично одређивање глукозе“ (*random*) у 28. нг. Скрининг одређивањем гликозилираног *HbA1c* или фруктозамина су се показали мање сензитивним у трудноћи (20-22, 64, 84). Критеријуми за дијагнозу ГДМ-а су контроверзни што, уз лошу репродукцибилност теста, може објаснити неконзистентне резултате скрининг програма. *ACOG* су задржали ОГТТ са 100 g глукозе, док се у Европи изводи 2ч ОГТТ са 75 g (од 1998. године) на основу критеријума *WHO* (20-21, 72, 85).

Постоји неколико стратегија за скрининг (64):

*Неки центри сматрају да треба увести универзалан скрининг за ГДМ

**ADA* препоручује процену клиничких ФР на првој антенаталној посети ради селективног скрининга на ГДМ

*Може се употребити још један приступ за селективни скрининг жена са високим ризиком за ГДМ, користећи ОГТТ са 75 g глукозе у 28. нг. Недавна студија је показала да мањак високо квалитетне евиденције значи да је немогуће да се одреди ефекат било које од ових стратегија које могу имати на неонатусе и матернални исход (86).

У САД 96% гинеколога сматра да је потребан универзалан скрининг трудница за ГДМ. *ADA* има сличне стандарде (81). Канадско и Америчко удружење гинеколога (43, 45) препоручује универзалан скрининг. Већина удружења подржава скрининг високо ризичних трудница (83).

Ови критеријуми усвојени од *ADA* и *WHO* су повећали број жена са дијагнозом ГДМ (56, 87). Још увек постоји конфузија о типу дијагностичког теста и критеријумима. *ADA* је ревидирала препоруке за ГДМ и предложила ниже *cutoff* вредности глукозе на основу *Carpenter* и *Coustan* критеријума, који су представљали најтачнију конверзију *O'Sullivan* и *Mahan* критеријума (72). Критеријум за дијагнозу ГДМ на основу 3ч ОГТТ су постављени на основу рада *O'Sullivan*-а и *Mahan*-а 1964. године (17, 88).

Дијагноза ГДМ се заснива на присуству две или више следећих вредности (3ч, 100 g глукозе, *Carpenter Coustan*, *ADA*): ГН >95 mg/dL (5.3 mmol/L), гликемија после 1ч >180 mg/dL (10 mmol/L), гликемија после 2ч >155 mg/dL (8.6 mmol/L), гликемија после 3ч >140 mg/dL (7.8 mmol/L), (72, 88).

Алтернативно, неки центри се држе критеријума (*The National Diabetes Data Group*, *NDDG*, 1979.) који су нешто либералнији (88): ГН >105mg/dL (5.8 mmol/L), гликемија после 1ч >190mg/dL (10.6 mmol/L), гликемија после 2ч >165mg/dL (9.2 mmol/L), гликемија после 3ч >145 mg/dL (8 mmol/L) (89).

Новији дијагностички критеријуми (*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy*, *IADPSG*) из 2010. године (19) на основу 2ч ОГТТ са 75 g глукозе су: бар једна вредност већа од: ГН >92 mg/dL (5.1 mmol/L), гликемија после 1ч >180 mg/dL (10 mmol/L), гликемија после 2ч >153 mg/dL (8.5 mmol/L), проистекли из резултата *HAPO* студије и мањка косензуса за дијагностичке критеријуме (Табела 1.2.). Процењено је да ће 10-25% трудница развити ГДМ према критеријумима *IADPSG* (55-56, 90-92).

Преваленција “абнормалног теста” ће применом *IADPSG* препорука у САД порастати од 2-5% до преко 16%. Постоји значајно неслагање у прихватању *IADPSG* препорука између *ADA*, која их прихвата и *ACOG*, која их не прихвата (75). У Канади се ради ОГТТ са 75 g, са две од три вредности гликемије: 0 мин \geq 5.3; 1ч \geq 10.6; 2ч \geq 8.9 mmol/L се поставља дијагноза ГДМ (25).

Националне препоруке за ГДМ има 74% земаља. У земљама у којима је препоручен универзални скрининг, проценат скринингованих трудница је од 10% до

преко 90% (93). Жене са анамнезом ГДМ треба да се тестирају током живота бар на три године. Како је епидемија гојазности и дијабетеса довела до све већег броја жена у репродуктивном периоду са ДМ2, порастао је и број трудница са непрепознатим ДМ2. Зато је потребно скрининговати жене са ФР за ДМ2 на иницијалној пренаталној визити. Дијагноза ГДМ носи ризик по мајку и неонатус (69-70). Жене са ГДМ имају до 60% ризик за настанак ДМ2 у периоду 5-15 година од порођаја. Уочено је да деца која су пренатално била изложена дијабетесном миљеу имају повећан ризик за развој ДМ2 касније у животу. Због мањка клиничких знакова и симптома ГДМ, скрининг тест је основни за идентификовање жена са ГДМ. Како је ГДМ често асимптоматски, скрининг је неопходан како би се идентификовале жене са ГДМ (93). Трудноћа идентификује жене под ризиком од развоја дијабетеса касније у животу. Препоруке указују на потребу скрининга шест недеља после порођаја са 75 g глукозе, које треба понављати једном годишње постпартално, а затим сваке три године (*ADA*, *ACOG*). ГДМ снажно предиспонира ДМ2. ГДМ и ДМ2 имају исте ФР, што указује да ова два поремећаја имају преклапајућу патогенезу. Жене са дијагнозом ГДМ, али без ФР, имају лошији исход трудноће у односу на жене са нормалном толеранцијом гликозе (44, 94-95, 125).

Жене са ГДМ имају већу инциденцу прееклампсије и ЦР. Оптимална контрола глукозе у ГДМ редукује ризик од развоја компликација фетуса и мајке. Дијабетес после трудноће компликоване са ГДМ је чешћи код жена лечених инсулином. Потреба за инсулином током ГДМ је маркер редукације капацитета ендogene секреције инсулина, и разматра се као индикатор неуспеха функције панкреасне β ћелије. Могуће је да ће ова група жена вероватније касније развити дијабетес, а могу развити знаке субклиничке атеросклерозе пре развоја ДМ2 (96).

Упркос четири деценије испитивања, скрининг и дијагноза ГДМ је остало контроверзно. Различите међународне организације често подржавају значајно различите шеме за ГДМ, стварајући поредак алгоритама. Како би ујединили ту различитост, *IADPSG* је предложио једностепени приступ за ГДМ широм света. Јануара 2011. године, овај приступ је усвојен од *ADA*, и од свих међународних дијабетесних организација се очекује да то прате. Пре јануара 2011. године, *ADA* је препоручивала да популација са ниским ризиком за ГДМ треба да користи клинички или лабораторијски скрининг (*GCT*) како би избегли *OGTT*; употреба универзалног *OGTT*, да свака трудна жена уради *OGTT*, је ограничено на популацију високог ризика. *OGTT* је тест са више проблема: он је нефизиолошки, непријатан, са лошом репродукцибилношћу, скуп и одузима време. Две (уместо једне) *cut-off* вредности се користе за скрининг тест. Гликозилирани албумин је нов маркер који се појављује (97).

У складу са претходним водичима, препорука је да се све жене скринују 24-28. нг. са 75 g *OGTT*. Интерпретација резултата *OGTT* представља значајну промену. Супротно *WHO* критеријума, по *IADSPG* водичу не само абнормална ГН или 2ч гликемија дијагнозу, већ је абнормална 1ч гликемија довољна за дијагнозу. Супротно текућем *ADA* водичу, једна абнормална вредност гликемије је довољна за дијагнозу ГДМ. *IADPSG* водич препоручује скрининг “свих или високо ризичних жена” на иницијалној посети. Ове препоруке су усмерене на растућу преваленцу недијагностикованог ДМ2 младих, не трудних жена. *IADPSG* препоруке захтевају само једну позитивну вредност у *OGTT*, укључујући и 1ч, другачије од ранијих водича. На основу само једне уместо две позитивне вредности у *OGTT* се побољшала сензитивност 75 g *OGTT* за 11.1%. Нису дате препоруке за даљу евалуацију пацијената чији су резултати гранични. *WHO* критеријуми имају препоруку да интолеранцију гликозе третирају исто као дијабетес у трудноћи, и да *HAPO* резултати подржавају да само нормогликемија елиминише ризик од НИ (98).

Недавно је упозорено да и благо повишена гликемија у трудноћи је удружено са феталним прекомерним растом. Преваленца макрозомије је највећа у ГДМ према *ADA* (17.7%), затим жене са интолеранцијом гликозе према *ADA* и *NDDG* (12.8%). Показано је да се *NDDG* и *ADA* критеријуми не разликују значајно у детекцији метаболичког ризика трудница. Оригиналнo ГДМ је дефинисан на основу будућег ризика од ДМ2, од тада је дебата о дијагностичким критеријумима усмерена на детекцију феталног претераног раста и НИ (88).

ГДМ је чест поремећај, сматра се пролазним разоткривањем основних предиспозиција за дијабетес, индукован метаболичким променама у трудноћи. Показано је у студијама *DPP* и *Finnish DPS*, да интензивна промена начина живота редукује степен дијабетеса код особа са интолеранцијом гликозе до 58% током 3-4 године, што упућује да се дијабетес може превенирати код високо ризичних. Око 15% испитаница у *DPP* и *Finnish DPS* је имало ГДМ у анамнези (73).

Табела 1.2. Дијагностички критеријуми за ГДМ

	Унос глукозе	ОГТТ (гликемија у <i>mmol/L</i>)				Абнормалне вредности за дијагнозу ГДМ
		наше	1ч	2ч	3ч	
<i>ADA</i>	75 g	5.3	10.0	8.6		2 или више
	100 g	5.3	10.0	8.6	7.8	2 или више
<i>ADIPS</i>	75 g	5.5		8.0		1
<i>CDA</i>	75 g	5.3	10.6	8.9		2 или више
<i>WHO</i>	75 g	7.0		11.1		1
<i>IADPSG</i>	75 g	5.1	10.0	8.5		1 или више

ADA=American Diabetes Association; *ADIPS*=Australasian Diabetes in Pregnancy Society; *CDA*= Canadian Diabetes Association; *WHO*= World Health Organisation, *IADPSG*=International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy

1.1.8 Добитак у ТМ и понављање ГДМ

Прегравидни добитак у ТМ и добитак у ТМ током трудноће су показали да повећавају ризик за ГДМ. Трудноћа компликована са ГДМ је повезана са повећаним ризиком од поновног ГДМ у следећој трудноћи. ГДМ се дешава у 4.6% у првој трудноћи, 5.2% у другој, и 1.8% у обе трудноће. Налази указују да су жене које повећају ИТМ између прве и друге трудноће у повећаном ризику за развој ГДМ у другој трудноћи. Жене које у том периоду смање ИТМ имају мањи ризик у другој трудноћи, снижење ИТМ утиче значајно протективно за ГДМ у другој, међу женама које су са прекомерном ТМ или гојазне у првој трудноћи. Показано је да ефекти добитка у ТМ могу бити већи међу женама са нормалном ТМ у првој трудноћи, док су ефекти губитка већи код прекомерне ТМ или код гојазних жена. Резултати указују да је потребно избећи добитак у ТМ како би смањили ризик од ГДМ у другој трудноћи (50). Препорука је добитак у ТМ 6.8-11.5 *kg* за ИТМ 26-29 *kg/m²*, и 6.8 *kg* за гојазне, ИТМ >29 *kg/m²*. Показано је да редукација добитка у ТМ повећава ризик за плод мали за гестациону доб (*small-for-gestational-age*, *SGA*) и превремени порођај (ПП), док ексцесивно добијање у ТМ повећава ризик од макрозомије. Образац добитка у ТМ зависи од ИТМ, гојазне најчешће добију мање у ТМ од нормално ухрањених и потхрањених. Независно од компликација трудноће и макрозомије, добитак у ТМ је снажан предиктор дугорочне гојазности мајке (99).

1.1.9. HbA1c током трудноће

HbA1c је изоформа неензимског везивања глукозе на Н-терминал β ланца хемоглобина. Животни век еритроцита је 120 дана, и последично *HbA1c* одражава дуготрајну гликемијску експозицију, представљајући просечну концентрацију глукозе у претходних 8-12 недеља (78).

Концентрација глукозе се мења у зависности од бројних фактора, од уноса хране и кретања до стреса и лечења. *HbA1c* пружа додатни критеријум за приступ контроли гликемије који је независан од широких диурналних флукуација глукозе (78, 100). Референтни интервали *HbA1c* за здраве труднице нису јасно дефинисани, мали али значајан пораст је нађен од 28-36. нг. Показано је да је *HbA1c* значајно снижен у трудноћи, и да су потребни посебни референтни интервали. *Nielsen* је показао пад горње границе од 6.3% пре трудноће на 5.7% у раној, и 5.6% у трећем триместру. *O'Kane* је одредио горњу границу од 5.9% у трудница у односу на 6.5% у општој популацији. Показан је благи пораст у последња два месеца трудноће. Ниже вредности *HbA1c* могу бити у вези са сниженим вредностима гликемије и краћим животним веком еритроцита током трудноће. *HbA1c* није користан параметар у диференцирању пацијената са ГДМ или интолеранцијом гликозе зато што се мали поремећаји толеранције гликозе дешавају први пут током трудноће, тако да се не очекује ни јака корелација *HbA1c* и ГН током трудноће (101). У поређењу са вредностима ван трудноће, *HbA1c* се значајно редукује током трудноће, као резултат фетоплаценталног искоришћења глукозе и краћег века еритроцита. Неке студије су забележиле и пораст *HbA1c* од другог до трећег триместра Код жена са утврђеним ГДМ или повећаним ризиком за ГДМ, вредност *HbA1c* може предвидети ризик од НИ и/или постпарталног дијабетеса. Концентрација *HbA1c* је у јакој корелацији са свим вредностима гликемије током ОГТТ-а. Оштећење прве фазе инсулинског одговора на глукозу је добро позната карактеристика ГДМ (42). Код пацијената са дефицитом гвожђа и анемијом, *HbA1c* је повишен. У нормалној трудноћи, *HbA1c* показује бифазне промене са порастом средином трудноће. Сматра се да вредност *HbA1c* пада од ране до средине трудноће. *Nielsen* је показао да *HbA1c* почиње да опада од ране трудноће и даље опада у позној трудноћи. Код жена са ГДМ постоје неке дискрепанце. Како је у трудноћи присутна хемодилуција, опада серумска концентрација протеина (102).

1.1.10. Терапија гестацијског дијабетес мелитуса

Клинички подаци су потврдили да је главни циљ терапије ГДМ мајке очувати нивое глукозе мајке у опсезима што је могуће ближе нормалним, како би редуковали ризик за НИ мајке и фетуса (15, 103-104). Лечење труднице са ГДМ зависи од вредности гликемијског профила, и у већини случајева иницијално се лечи дијетом. Трудницама са ГДМ које не постигну задовољавајућу гликорегулацију са дијетом (око 15%) треба увести инсулин у терапију (105-107). С обзиром да инсулински препарати не пролазе плаценту (108-109), примењује се хумани инсулин јер производи најмање антитела. Режим инсулинске терапије који се најшире примењује је конвенционална интензивирани инсулинска терапија у четири дневне дозе (73, 76). Не постоји консензус о томе када започети терапију инсулином. Препоручене циљне вредности за ГН 95-99 *mg/dL*, 1ч ПП 130-144 *mg/dL*, и 2ч ПП 120 *mg/dL* (110). Студија *ACHOIS* је дизајнирана са циљем да ГН буде 99 *mg/dL* (5.5 *mmol/L*), 1ч ПП 144 *mg/dL* (8 *mmol/L*), док студија *MFMU* има ниже циљне вредности: 95 *mg/dL* и 140 *mg/dL* (111). Снижење гликемије на 4.8 *mmol/L* је удружено са повећаном учесталости *SGA* (110, 112). Потребе за

инсулином расту током трећег триместра, док при крају трудноће потребе могу пасти, што може бити рани индикатор плаценталне инсуфицијенције. Примена аналога инсулина брзог дејства је безбедна, превенира настанак неонаталних компликација и значајно побољшава постпрандијалне гликемије, док се о безбедности дугогелујућих аналога још увек дискутује (113).

1.1.11. Време, начин и мониторинг порођаја

ГДМ сам по себи није индикација за ЦР или за порођај пре 38. нг. Оптимално време за порођај је 39. нг. Један од главних циљева у лечењу труднице са ГДМ је да се остваре услови за спонтани вагинални порођај. Елективни ЦР може бити индикуван када је значајна фетална макрозомија, фетална малпрезентација или претходни ЦР. Рођењем се прекида допремање мајчине глукозе ка новорођенчету, и с обзиром на стање ХИ у неонатуса, може се јавити хипогликемија. Вредност гликемије $<35 \text{ mg/dL}$ (2 mmol/L) у термину, или $<25 \text{ mg/dL}$ (1.4 mmol/L) у прематуруса је чешће удружено са хипергликемијом мајке и применом интравенске инфузије гликозе током порођаја (114).

Добра метаболичка контрола током трудноће минимизира инциденцију РДС. Остали неонатални проблеми су: полицитемија, хипервискозност, хипербилирубинемична, хипокалцемија, као и тромбоцитопенија. Гојазност може бити проблем током детињства и адолесценције код потомства мајки са ГДМ. Интелектуални развој током неонаталног и каснијег развоја инверзно корелише са хипергликемијом и кетонемичном током другог триместра. Уколико је концентрација глукозе током трудноће задовољавајућа, идеално је завршити порођај у термину. Генерално се препоручује да се трудноћа компликована ГДМ не завршава после термина. Гликемијски мониторинг треба спровести дан после порођаја, да би се уверили да мајка више није хипергликемична према критеријумима за општу популацију. Међу пацијенткињама са ГДМ, њих 95% ће постпартално повратити свој нормални гликемијски статус. У постпарталном периоду, скрининг на толеранцију гликозе је потребно извести 2-4 месеца после порођаја. На овај начин се доприноси откривању 3-5% жена које ће остати оболеле од ДМ које ће захтевати даље лечење. За овај скрининг се препоручује ОГТТ са 75 g гликозе (26). ГДМ је повезан са компликацијама у другој половини трудноће и са метаболичким компликацијама новорођенчади. *LGA* и макрозомне бебе су најчешће перинаталне компликације прегестацијског и ГДМ, мада могу бити повезане са гојазношћу и великом добитку у ТМ мајке током трудноће. ОГТТ је најкориснији за индиректно одређивање ИР. *PCOS* је најчешћи ендокринолошки проблем жена у репродуктивном периоду који захвата око 7% популације, и обухвата гојазност, хиперандрогенизам, ановулацију и мултипле оваријалне цисте. *PCOS* је клиничко стање младих жена удружено са МС и ДМ2. ГДМ је еволуирао од дијагнозе повезане са метаболичким ризиком за ДМ2 до клиничког стања удруженог са повећаним ризиком за НИ мајке перинатално, јер прееклампсија, ПП, ЦР и метаболичке компликације новорођенчади се дешавају чешће него код оних без дијабетеса. Код 5.1% жена са једном абнормалном вредности (АВ) је повећан број *LGA*, показујући укупно 11.9% пацијенткиња са глицозним абнормалностима (80). Чак и веома благе алтерације у толеранцији гликозе могу резултовати у ексцесивном или дисхармоничном феталном расту, који се може једноставно превенирати неинвазивним терапијским мерама (115, 118).

Конгениталне аномалије се не налазе у повећаном проценту код трудница са ГДМ. Забележена је повећана инциденција мртворођености када је лоша гликемијска контрола. Годишњи ризик за развој ДМ2 износи 10% код изнетих трудноћа са ГДМ, са

највећим ризиком у првих пет година. Макрозомија обично постаје видљива у периоду 26-28. нг. Компликације удружене са макрозомијом укључују фетопелвичну диспропорцију која води оперативном завршетку порођаја, дистоцији рамена и неонаталној хипогликемији (14, 64). ЦР је потребно размотрити у случају макрозомије, како би се смањио ризик од дистоције и последица по мајку. Бројне студије су показале да ГДМ сам по себи, и у одсуству макрозомије представља повећани ризик за НИ (интраутерина фетална смрт, неонатална смрт, дистоција рамена и прееклампсија). Порођајна телесна маса (ПТМ) >4 kg и ГДМ десет пута повећавају инциденцу дистоције рамена и повреде брахијалног плексуса, у односу на групу са ГДМ и ПТМ <4 kg. Када су присутни повећана ПТМ и ГДМ, ефекти на НИ су адитивни (116).

Главни циљеви током порођаја су: обезбедити нормалну гликемијску контролу, адекватну хидрацију и калоријски унос (114). *O'Sullivan* је нашао да труднице са ГДМ имају четири пута већи перинатални морталитет (117, 128). Раније је постојало лажно веровање да неонатуси мајки са ДМ брже сазревају. Последњих година је учесталост ЦР значајно порасла, са повећањем и до 50% (119). Експесиван фетални раст, прекомерна тежина мајке и гојазност изгледа да су независно повезане са учесталошћу ЦР. Дистоција рамена је можда најчешћа компликација вагиналног порођаја код мајке са ГДМ. Већина феталних смрти у трудноћи жена праћених ДМ се дешава пре 38. нг. (65). *ACOG* и *ADIPS* сугеришу разматрање да се порођај заврши ЦР када фетална ТМ прелази 4250/4500 g (120).

Експесиван фетални раст који води до трауматичног порођаја је главна брига акушера код жена са ГДМ. Мада побољшана контрола гликемије може редуковати величину фетуса и теоретски редуковати ризик од тешког порођаја, гојазност мајке је снажан ФР за крупне бебе. Фетални прекомерни раст се приписује дијабетесу, и под јаким је утицајем гликемије мајке у трећем триместру, посебно после 32. нг. (84). ПП је водећи узрок перинаталног морбидитета и морталитета широм света, удружен је са краткорочним и дугорочним феталним и мајчиним секвелама. Системске и субклиничке инфекције су водећи узрок ПП. Рана идентификација пацијенткиња са повећаним ризиком за обстретичке компликације је врло важна, дозволиће не само детекцију пацијената под ризиком већ и егзактну дијагнозу, и интервенцију. Велике студије су показале да маркери коришћени за скрининг у првом триместру могу предвидети НИ трудноће и интраутерини застој у расту (енгл. *intrauterine growth retardation, IUGR*), прееклампсију, мртворођеност, и СП.

Wolak је пронашао да је повишен калијум током прве половине трудноће удружен са повећаним ризиком од развоја ГДМ и прееклампсије. Леукоцити (*Le*) су значајни медијатори у инфламаторним процесима, они су реактанти акутне фазе и повишени су у стресним ситуацијама. Током трудноће нормалне вредности су $5.6-13.8 \times 10^9/l$. Током нормалног порођаја *Le* могу бити до $25 \times 10^9/l$. ПП се дефинише као порођај пре 37. нг. *CRP* је један од најважнијих реактаната акутне фазе запаљења, који се везује за специфичне полисахариде микроба (фосфохолин) и активира класичан пут комплемента и опсонинске лиганде за фагоцитозу, због чега има важну одбрамбену улогу. Такође може да има директан утицај у патогенези атеросклерозе и ендотелијалне дисфункције (121). Жене са ГДМ имају два пута чешће инфекције мокраћних путева од оних без ГДМ. Сматра се да је због повећане количине гликозе у урину поред нормалне гликозурије која је присутна у трудноћи, и већа учесталост пијелонефритиса, асимптоматске бактериурије и прееклампсије. Постоји ризик од 10% од полихидрамниона који може повећати ризик од абрупције плаценте и ПП. Постоји повећана инциденца хипербилирубинемije, хипокалцемије, РДС и полицитемије неонатуса. Дугорочне компликације укључују гојазност, дијабетес у детињству, нарушене моторне функције и већу учесталост хиперактивности (26).

ГДМ је удружен са НИ неонатуса и мајке, укључујући прееклампсију, полихидрамнион, феталну макрозомију, порођајну трауму, примарни ЦР, неонатални хипогликемију, хипербилирубинемiju, хипокалцемију, повећан пријем у ЈИН и перинатални морталитет. Дугорочне компликације ГДМ укључују већи ризик за ДМ2, са процењеном годишњом инциденцом од 10% годишње, који варира у односу на дијагностички критеријум, расу и етничку припадност. Дугорочни НИ неонатуса укључује повећани ризик за гојазност у детињству и ДМ2, нарушене моторне функције и повећан учесталост хиперактивности (56).

Трудноћа компликована са ГДМ има повећан ризик за ЦР и НИ. Подаци показују да субоптимална контрола гликемије код ГДМ је удружена са неонаталним НИ. *Crowther* је показала да лечење ГДМ смањује озбиљни перинатални морталитет у односу на нелечене. *Langer* је показао да нелечени ГДМ значајно повећава неонатални НИ (122). Пацијенткиње са нелеченим ГДМ имају три пута већу учесталост неонатуса са бар једним НИ у односу на лечене, пет пута чешћа дистоција, 2-4 пута већи ризик за крупне бебе, 2-7 пута већи ризик за метаболичке и респираторне компликације, четири пута већи ризик за пријем у ЈИН, два пута већи ризик за ЦР (123).

Највећи значај ГДМ је што је повезан са НИ трудноће. Макрозомија, дистоција рамена, фрактура клавикуле и неонатална хипогликемија су озбиљне компликације. Жутица, полицитемија, РДС и хипокалцемија су ређе, а такође постоје подаци о повећаним феталним малформацијама и перинаталном морталитету. Поменути ризици се могу минимизирати добром гликемијском контролом. ЦР је чешћи, а ГДМ је удружен и са чешћом преклампсијом. У најдужем праћењу *follow-up* жена које су имале ГДМ 36% је развило ДМ у наредних 22-28 година. Показано је да је гликемија мајке оно што утиче на ПТМ. Студије на Западној популацији су нашле степен конверзије 3-38% током прве године постпартално (124, 125).

Инсулин је присутан у хуманом панкреасу од 11. нг. Иако је панкреасни одговор на инсулинске секретагоге спор у здраве деце, фетална изложеност високим концентрацијама и великој флукуацији глукозе и АК током лоше контролисаног ГДМ доводи до превремене матурације феталних β ћелија. Ово узрокује ХИ, која предиспонира да се неонатална хипогликемија може десити током првих 24 ч после порођаја, када висока концентрација инсулина ихнибише гликогенолизу и липолизу, што лишава дете алтернативних извора енергије. Инциденција и озбиљност неонаталних компликација је у блиској вези са контролом дијабетеса у трудноћи, тако да деца мајки са добро контролисаним дијабетесом обично не захтевају пријем у ЈИН, осим ако се проблем не појави после порођаја (126).

Постпартална неонатална хипогликемија се може десити и када неонатуси нису дуго изложени високој концентрацији мајчине глукозе. На порођају, неонатуси настављају да продукују високе концентрације инсулина, али повлачење високе концентрације мајчине глукозе може довести до релативне неонаталне ХИ и последичне хипогликемије, и потребе за инфузијом глукозе после порођаја. Инциденција конгениталних малформација је 3% у општој популацији (126) и нису чешће код потомака пацијенткиња са ГДМ, али јесу код потомака пацијенткиња са ДМ1 и ДМ2. Удружен са ГДМ, перинатални морталитет је варирао током прошлих деценија. Мала студија *O'Sullivan*-а из 1973. године је показала четвороструки пораст перинаталног морталитета међу потомцима жена са ГДМ (127-128). Изложеност фетуса хипергликемији може такође предиспонирати дете ка дијабетесном фенотипу у каснијем периоду (129). Потомци мајки које су пре трудноће лечене од дијабетеса имају 45% вероватноће за ДМ2 у доби 20-24 година. Бројне обсервационе студије су показале да потомство из трудноћа са ГДМ има већи ризик развоја дијабетесног фенотипа (130).

У нежељени исход трудноће се убраја: неонатална хипогликемија ($<2.6 \text{ mmol/L}$), РДС (потреба за кисеоником бар четири сата), хипербилирубинемиа ($>12 \text{ mg/dL}$), еритроцитоза (хематокрит $>65\%$, хипокалцемија ($<7 \text{ mg/dL}$) (123). Код пацијената без ДМ, инциденца неонаталне хипогликемије је два пута већа код ПТМ $>4 \text{ kg}$ у односу на $<4 \text{ kg}$. Инциденца дистоција рамена и повреда брахијалног плексуса је 6-7 пута већа. Код присуства ПТМ $>4 \text{ kg}$ и ГДМ, инциденца неонаталне хипогликемије је два пута већа код ПТМ $<4 \text{ kg}$ и ГДМ (116).

Плацента је одговорна за феталну гасну размену, исхрану, излучивање екскрета, продукцију хормона. Било која од ових функција може бити оштећена у трудноћи праћеној ГДМ. Плаценте мајки са дијабетсом су теже и веће од оних без дијабетеса, и могу се такмичити са фетусом за кисеоник и нутритијенте. Прематурна старост и незрелост хорионских вила су описане у плацента мајки са дијабетсом. Перинатални морталитет је данас сличан као и у нормалној трудноћи захваљујући модерној и координисаној мајчино-феталној нези. Постоји јасна повезаност између субоптималне метаболичке контроле и перинаталне смртности. Неонатуси лоше контролисаних мајки са ДМ су склонији да развију РДС од неонатуса мајки без дијабетеса. Сви структурни дефекти у неонатуса мајки са дијабетсом су се десили око 8. нг. Највећи број се не подвргава пренаталном прегледу пре овог времена. Макрозомна беба мајке са дијабетсом је у ризику за дистоцију рамена на порођају зато што има повећану количину телесне масти, али не и величину главе или мозга. Ово узрокује да су њихова рамена шира према пропорцији главе (131).

Ако су гликемије наше постпартално нормалне, процена толеранције гликозе се врши у трогодишњим интервалима (64). С обзиром да је ризик за развој ДМ 50% и више у жена које су имале ГДМ, потребно је спровести ОГТТ са 75 g глукозе шест недеља после порођаја, а затим понављати тестирање сваке две или три године, уколико је налаз уредан (126). Према *ADA*, после шест недеља од порођаја, пацијенткиња треба да буде рекласификована у неку од следећих категорија: (1) дијабетес, (2) повишена гликемија наше (ПГН), (3) интолеранција гликозе (ИТГ), (4) нормогликемија.

У већини пацијенткиња са ГДМ, гликорегулација ће се вратити у нормалу после порођаја (68- 69).

1.2. Метаболизам липида током трудноће

Метаболизам липида је есенцијалан за развој здраве трудноће. МК су значајан извор енергије и кључни елемент за синтезу мембрана док је холестерол неопходан за синтезу стероидних хормона и такође есенцијална компонента за ћелијске мембране. Липидни профил представљен са нивоом *tH_{ol}*, *HDL*, *LDL* и *TAG* се атерогено мења током нормалне трудноће. Липидни профил који опонаша патолошки налаз у МК је чест налаз током друге половине трудноће. Механизми измене липидног метаболизма нису сасвим јасни. Трудноћа такође изазива пролазну ИР, која се карактерише повишеним ППГ, повећаним *LDL*, *TAG* и СМК. Ове промене не одражавају патолошко стање, већ представљају неопходно прилагођавање физиологије мајке како би се задовољиле енергетске потребе фетуса и припремио организам мајке за порођај и лактацију. Промене у метаболизму су отежане када је трудноћа компликована са ГДМ, укључујући промене ГН, ППГ и липида. Све ово указује да је ГДМ пролазна манифестација дуготрајне дугогодишње метаболичке дисфункције. Мада одређивање *TAG* код трудница није консензус, сугерисано је да жене са ГДМ могу развити хипертриглицеридемију у раним фазама трудноће, као и да је ниво *TAG* виши у прееклампсији у раној трудноћи. Такође је показано да је ниво *TAG* код ГДМ удружен са феталном масном масом и ПТМ (132).

Постоји смањена способност инсулина да супримира липолизу у позној трудноћи. Са порастом глукозе после ОГТТ-а или оброка, значајан је и пораст циркулишућих липида током трудноће. У трећем триместру, гојазне жене имају више *TAG*, *VLDL* и нижи *HDL* у поређењу са мршавим женама. Жене са ГДМ имају значајно више *TAG* у поређењу са женама са НТГ. Додатно доказ да је ИР повезана са метаболизмом липида током трудноће је показана и еугликемијским клампом. *Knoppet* (6) је показао да су *TAG* хидролизоване са плаценталном липопротеинском липазом до СМК могли да прођу плаценту. Ове СМК су се инкорпорирале у феталне липиде у нормалној трудноћи и знатно више код жена са ГДМ. Концентрација циркулишућих *TAG* имају знатну позитивну корелацију са ПТМ, независно од гојазности мајке и концентрације гликозе. Слично, серумски *TAG* и ИТМ пре трудноће код жена са позитивним скринингом и нормалним ОГТТ-ом корелишу са ПТМ. *TAG* мајке у 9-12. нг. значајно корелишу са неонаталном ПТМ. Ови подаци указују да су код жена са доказаном сниженом ИС повећани липиди мајке. *TAG* представљају примарну компоненту липидних залиха у фетусу, као и у масном ткиву одраслих. Постоје два примарна извора за синтезу *TAG* у зрелим адипоцитима: (1) циркулишуће СМК и (2) нелипидни прекурзори као што су угљени хидрати. Насупрот глукози, на улогу липида у регулацији феталног раста се обратило релативно мало пажње. Пионирске студије *Szabo* су предложиле да се СМК транспортују од мајке ка фетусу и доприносе феталној макрозомији у дијабетесном окружењу (13).

1.3. Метаболизам тироидних хормона током трудноће

Јод је основна компонента тироидних хормона Т3 и Т4, које производи тироидна жлезда. Током ране гестације, фетус зависи од мајчиних тироидних хормона који пролазе плаценту, јер фетална тироидеа не почиње функцију пре 12-14. нг. (када почиње да концентрише јод), док синтеза феталног *TSH* настаје око 20. нг. Чак и после појаве почетка продукције феталних тироидних хормона, фетус наставља да се ослања на тироидне хормоне мајке (133). На рођењу, око 30% Т4 у пупчанику потиче од мајке. Т3 је активни тироидни хормон, и око 80% Т3 се производи дејодинацијом Т4 у јетри и мишићима. Око 99.97% Т4 и 99.7% Т3 је везано за протеине, примарно за *TVG* (енгл. *thyroxine-binding globulin, TVG*), и у мањој мери за албумин и транстиретин.

Разлог за повећану потребу за тироидним хормонима током трудноће је повећана деградација Т4 и Т3; већи волумен дистрибуције Т4 са порастом волумена плазме током трудноће; минимални трансфер Т4 од мајке ка фетусу преко плаценте; и ефекат (енгл. *Human chorionic gonadotropin, hCG*) током трудноће. Серумски *hCG* је гликопротеин који продукује плацента са пиком на крају првог триместра. Везује се за *TSH* рецептор на мембрани тироцита, резултује повећаном секрецијом Т4 и Т3 и делимичном супресијом серумског *TSH* (134-135). Тироксин мајке пролази плаценту у првој половини трудноће, док *TSH* и Т3 не пролазе плаценту. *TRH* пролази плаценталну баријеру, али је његов физиолошки значај непознат (136). Пораст потреба за Т4 се дешава врло рано (4-6. н.г.), постепено расте до 16-20. нг., када достиже плато, и одржава се до порођаја (137). Трудноћа има значајан утицај на тироидну жлезду и тироидну функцију. Жлезда расте око 10% у величини током трудноће, и до 20-40% у областима са дефицитом јода. Продукција Т4 и Т3 расте до 50%, уз пораст дневне потребе за јодом до 50% (138). Фетални *fT4* и Т4 достижу ниво одраслог до 36. нг., док је фетални *TSH* је већи од адултног. Фетални Т3 остаје низак, Т4 пада у другој половини трудноће (трећи триместар), док *TSH* у исто време расте (139). Препоручени дневни унос јода за труднице је 229 μg , а за жене које доје 289 μg (140). Током трудноће тироидна физиологија пролази неколико добро познатих промена укључујући удвостручавање концентрације *TVG* као и пораст волумена плазме, што доприноси порасту пула укупног Т4 (141). *TSH* обезбеђује најсензитивнији индекс за детектовање абнормалности тироидне функције. Нормална тироидна функција је значајна како би обезбедила најбољи исход трудноће (142). Здрава шпитаста жлезда је способна да компензује повећане потребе за тироидним хормонима повећањем своје секреције и одржавањем нивоа слободних хормона у нормалним границама током трудноће. Међутим, у ситуацијама у којима је суптилна патолошка абнормалност шпитасте жлезде, као што је хронични аутоимуни тироидитис (ХАТ), или хипотироидна жена на супституционој терапији, није присутно повећање производње тироидних хормона, што за последицу носи ризик да жена постане хипотироидна. Блага дисфункција тироиде мајке у првом триместру која не угрожава ток трудноће, може да оштети психомоторни развој детета (143).

Преконцепцијска едукација и одговарајућа дијагноза и лечење тироидне дисфункције у раној трудноћи су од великог значаја, са циљем да се спрече компликације током трудноће и на потомство. У раној трудноћи је потребно да шпитаста жлезда мајке повећа производњу тироксина око 50% у односу на стање пре концепције. Адаптација се постиже са три главна фактора: (1) повећање *TVG* у првих пар недеља по зачећу; (2) стимулаторни ефекат *hCG* на *TSH* рецептор, са пиком између 8-14. нг. и (3) снабдевање јодом доступно тироидној жлезди (144). Многе промене у функционисању тироидне жлезде се дешавају током трудноће, а неке болести тироидне жлезде могу захватити и мајку и фетус.

Хипотироидизам је најозбиљнији поремећај који се дешава током трудноће и може проћи непримећено као неки „неспецифичан“ проблем. Одређивање *TSH* је основна процедура за постављање дијагнозе поремећаја функције тироидне жлезде (145).

1.3.1. Аутоимунска тироидна болест (АИТБ)

Тироидна болест у трудноћи је честа, бар 2-3% жена има тироидну дисфункцију, а процењује се да око 5-20% жена у репродуктивном периоду пати од АИТБ упркос еутироидизму (144). Тироидна *At* могу представљати маркер генерализоване аутоимунске неравнотеже која је одговорна за повећану стопу СА. АИТБ представља ФР за инфертилитет, жене са *At* су често старије, тако да старије доба, *per se*, може објаснити повећану стопу феталног губитка (146-147). Тироидна аутоимуност представља најчешћи аутоимуни поремећај код људи. Стање може остати латентно, асимптоматско или недијагностиковано годинама. Око 30% смањења *fT4* упућује да чак половина позитивних жена (тироидна аутоимуност) има *fT4* испод нормалне вредности на крају трудноће. На индивидуалном нивоу, могуће је предвидети прогресију у хипотироидизам, када је *TSH* >2.0 *mIU/L* и/или *TPOAt* >1250 *U/mL* пре 20.нг. (148). Диурнални ритам *TSH* је добро познат: он се скоро дуплира пред вече и почиње да опада на ниже вредности пред спавање. Пре било какве клиничке одлуке која се заснива на основу *TSH* од 3-4.5 *mIU/L*, потребно је поновити ову анализу за пар недеља како би искључили пролазну тироидну дисфункцију. Чести узроци пролазног повишеног *TSH* су субакутни или постпартални тиреоидитис (ППТ) или опоравак од нетироидних болести. Присуство *TPOAt* је *prima facie* постојања АИТБ и предвиђа повећан ризик за развој субклиничког хипотироидизма (СХ) када је *TSH* >2 *mIU/L* (149). Обично ниво *TPOAt* и *TGAt* опада током трудноће. Студије су показале да већина трудница са повишеним *TSH*, у одсуству дефицита јода, са позитивним тироидним *At*, показује да је АИТБ примарни узрок смањене тироидне резерве. Студије су показале да доста жена са присутним тироидним *At* развијају постпарталну тироидну дисфункцију (30-50%) (150). АИТБ без јасне тироидне дисфункције је значајно удружена са 3-5 пута повећаном стопом СА. *Negro* је показао да: 1) еутироидне жене са тироидним *At* су старије када остају трудне; 2) чак и еутироидне у раној трудноћи, оне имају смањену тироидну резерву; 3) имају повећани ризик за порођајне компликације (СА и ПП); и 4) применом Л-тироксина (ЛТ) нормализују тироидну функцију (147). Показана је корист од примене ЛТ код трудница са АИТБ: не само кориговање тироидне функције мајке већ и смањење степена НИ порођаја (140).

СХ се дефинише биохемијски: када је серумска концентрација *TSH* повишена, а тироидни хормони нормални. У око 60-80% случајева, поремећај је удружен са *TPOAt*, маркером ХАТ. ХТ је чешћи код девојака и жена, и уопште инциденца расте са годинама у оба пола (151). ХАТ који се често само манифестује присуством *TPOAt* и *TGAt* је удружен са 2-4 пута већом учесталости ПП и СА. Трудница са позитивним *TPOAt* има 30-52% више шансе да развије ППТ. За разлику од *TSH*, *fT4* се не препоручује за скрининг (152-153). Жене са позитивним *TPOAt* које нису развиле ППТ имају 25% шанси да га развију после следеће трудноће. Током трудноће скрининг на *TPOAt* идентификује жене са 11 пута већим ризиком од ППТ (154).

1.3.2. Епидемиологија аутоимунске тироидне болести

Преваленција СХ код жена у репродуктивном периоду износи 0.5-5%, у зависности од критеријума референтних вредности (РВ) за *TSH* (151). Преваленца тироидних ауто At у неселектованој популацији жена у репродуктивном периоду је од 6-45%, код жена са СА око 17-33%, код жена са стерилитетом око 10-31%. Показано је у студијама, чак и код нормалне тироидне функције, присуство тироидних ауто At , посебно *TPOAt* је удружена са НИ (ПП, СА, развојне неуролошке секвеле код деце). Прави механизми ове повезаности су непознати (155). Тироидни поремећаји су 4-5 пута чешћи код жена него мушкараца, посебно у репродуктивном периоду. Хормонске промене и метаболичке потребе током трудноће резултују дубоким променама у биохемијским параметрима тироидне функције (156-157). Инциденца хипотиреоидизма мајке је од 0.19-2.5% (158). Преваленца хипотиреозе током трудноће у САД износи око 2-3%, од које је најчешће СХ (2-2.5%). Потреба за универзалним тироидним скринингом трудница је контроверзна. Водич из 2002. године (*ACOG*) предлаже тестирање тироидне функције само код жена са личном анамнезом за болести тироиде, ДМ1 или присуство неке друге аутоимуне болести, или симптомима тироидне болести и не препоручује универзалан скрининг. Водич ендокринолошког друштва за тироидеу и трудноћу (*Endocrine Society*) из 2012. препоручује циљано тестирање трудница (Табела 1.3) (159-160). Америчко удружење ендокринолога (*AACE*) препоручује рутински скрининг тироидне функције, пре трудноће за све које планирају трудноћу, или су први триместар (161). *AACE*, и *Endocrine Society* нису нашли довољно доказа за препоруку за универзални скрининг и лечење СХ. Недавни резултати су указали да ограничен скрининг на високо ризичне жене на основу породичне или личне анамneze могу да пропусте дијагнозу жена са хипотироидизмом (162-163).

Табела 1.3. Препоруке за циљано тестирање тироидне функције у преконцепцијском периоду или у раној трудноћи (Индикације за тестирање тироидне функције током трудноће)

Старије од 30 година
Жене са породичном анамнезом АИТБ или хипотироидизма
Постојање струме
Позитивна тироидна At (посебно <i>TPOAt</i>)
Симптоми или клинички знаци поремећаја функције штитасте жлезде
Жене са ДМ1 или другим аутоимуним болестима
Инфертилитет
Жене са анамнезом претходних побачаја и превременим порођајем
Жене са претходном радиотерапијом врата или операцијом тироидне жлезде
Жене које су на супституционој терапији Л-тироксин-ом
Жене које живе у Јод дефицитним подручјима

1.3.3. Референтне вредности за тироидне хормоне током трудноће

Физиолошке промене током трудноће често отежавају одређивање триместар специфичних РВ за тироидну функцију. Ове промене укључују повишен *TVG*, повишено ослобађање *T4* и *T3* због слабог агонистичког ефекта *hCG*, и последичног опадања *TSH*. Одговарајуће лечење хипотиреозе током трудноће минимизира ризике и омогућује да се трудноћа изнесе до краја без компликација. Мерење *TSH* је најпрактичнији, једноставан и економичан скрининг тест за тироидну дисфункцију. Концентрација *TSH* у серуму зависи од нг, нижа је у првом триместру у поређењу са другим и трећим триместром трудноће.

Постоје значајни клинички подаци који подржавају серумску вредност од 2.5 *mIU/L* као горњу границу током првог триместра, док је доња граница 0.1 *mIU/L* (144). Триместар специфичне вредности за *T3*, *fT4*, *TSH* и *TG* су значајно различите између првог и трећег триместра, у другом и трећем нису различити за *fT4*, *TSH* и *TG*, мада је *T3* значајно виши у трећем у односу на други триместар (164).

Ниво *TSH*, под утицајем плаценталног *hCG* је снижен у првом триместру са горњом границом од 2.5 *mIU/L*. Око 10-20% свих трудница у првом триместру имају позитивна *TPO/TGAt* и еутироидне су, а њих 16% ће у првом триместру развити *TSH* који прелази 4 *mIU/L* до трећег триместра, а око 33-50% са позитивним *At* ће у првом триместру развити ППТ.

У суштини, трудноћа је стрес за тироидеу, резултује хипотироидизмом код жена са ограниченом тироидном резервом или јодним дефицитом. Већина студија указује на знатан пад *fT4* како трудноћа одмиче. Одређивање *fT4* у трудноћи је компликовано повећаним *TVG* и смањеним албуминима.

Највећи пад *TSH* је у првом триместру, и пролазан је, очигледно повезан са *hCG*, који је највећи у раној трудноћи. *TSH* постепено расте у другом и трећем триместру, али и даље остаје нижи. Од недавно, нормативи за горњу РВ су 2.5-3.0 *mIU/L* (138). Концентрација тироидних хормона мајке, *T4* и *T3* расте од ране трудноће, са благим порастом слободних хормона у првом триместру са одговарајућим снижењем *TSH*. У раној трудноћи, *TSH* вредност испод нормалних РВ се може приметити у до 15% некомплицованих трудноћа, са враћањем на нормалне вредности око 18-20. нг., али може остати низак и током другог дела трудноће (144). Тиротропна активност *hCG* изазива смањење серумског *TSH* у првом триместру, тако да труднице имају нижу концентрацију *TSH* у односу на жене које нису трудне.

Неке студије показују извесно снижење *fT4* са напретком трудноће, чак и када је мерење серумског *fT4* компликовано повећавањем *TVG* и смањивањем концентрације албумина које могу утицати на мерење. Све ово указује да је горња граница за *TSH* 2.5 *mIU/L* у првом и 3.0 *mIU/L* у другом и трећем триместру.

Доња физиолошка граница износи 0.1 *mIU/L* за први, односно 0.2 *mIU/L* за други и 0.3 *mIU/L* за трећи триместар. Потребно је применити *TSH* триместар специфичне РВ како би се исправно тумачила тироидна функција током трудноће (147, 160).

1.3.4. Компликације услед аутоимунске тироидне болести и хипотиреозе

Хипотироидизам у трудноћи је удружен са бројним НИ, а најзначајнији су: СА, ПП и редукована когнитивне функције потомства. Повезаност хипотироксинемije мајке и редукованог IQ деце је позната деценијама. Током првог триместра, када развој фетуса у потпуности зависи од тироксина мајке је критичан период за деловање тироидних хормона на развијање мозга (165).

Пацијенти са Хашимотовим тироидитисом (ХТ, енгл. *Hashimoto's thyroiditis*) су у већем ризику за развој хипотироидизма у раној трудноћи због повећане потребе за тироидним хормонима. Недавна студија је показала значајно смањење броја СА и ПП код жена које су еутироидне, са ХТ које су лечене са ЛТ током првих десет недеља трудноће у поређењу са контролном групом трудница које нису примале терапију (146). Субклиничка хипотиреоза мајке може довести до озбиљних обстретичких компликација као што су повећани ризик за СА, абрупцију плаценте, и ПП.

Трудноћом изазвана хипертензија (ТИХ) и мала ПТМ је забележена код 15% трудница са СХ. Дефицит тироидних хормона може индуковати ПП и удружен је са повећаним ризиком за феталну смрт. Постоје студије у којима је показано да до 30% трудница са СХ није дијагностиковано, али такође и рандомизоване студије где универзални скрининг није редуковао стопу НИ (151). Контрола тироидне болести редукује компликације у трудноћи (166).

Труднице са СХ или позитивним тироидним ауто *At* имају повећан ризик за компликације, посебно преклампсију, перинатални морталитет и вишеструке СА (167).

Око 10% жена у репродуктивном периоду има позитивна тироидна *At*, чије присуство је удружено са неповољним НИ, посебно СА и ПП (147). Пажљив мониторинг тироидне функције је критичан за превенцију потенцијалних компликација које се могу десити током трудноће (168).

Тироидна *At* су такође повезана са повећаном стопом СА и ПП. Потомство *TPOAt* и *TGAt* позитивних мајки имају 2-3 пута већи перинатални морталитет од негативних. Позитивност *At*, а не хормонски статус на крају првог триместра су удружени са повишеним перинаталним морталитетом. ПП није повезан ни са тироидним *At* ни са хормонским статусом. Присуство тироидних *At* током трудноће упућују на повећани ризик за перинатални морталитет. ТАИ детектована током првог триместра је независно удружена са повећаним перинаталним морталитетом, вероватно кроз ПП (168).

Пацијенти са СХ имају неколико неколико недефинитивних клиничких знакова или симптома тироидне дисфункције. СХ се дефинише ка повишена вредност *TSH* уз *fT4* у референтном опсегу. Могуће последице СХ укључују кардијалну дисфункцију или нежељене кардијалне догађаје, повећање *tHol* и *LDL*, и прогресију у хипотироидизам (169).

Трудноћа има дубоке ефекте на тироидну функцију, посебно ако претходно постоји АИТБ. Присуство ТАИ представља независтан маркер као ризик за трудноћу. Постоји повезаност хипотироидизма и смањене плодности, која је углавном везана са овулаторним поремећајима, а не СА. Жене са ЛТ терапијом имају два пута већи ризик од инфертилитета (170).

Понављани СА су удружени са озбиљном аутоимунском болести, као што је системски лупус или антифосфолипидни синдром, чија учесталост износи 7-8 и 22%. Старија доб је ФР за СА, а жене са *TPOAt* су генерално старије. Еутироидне жене са *TPOAt* имају виши *TSH* од оних без *At*, што упућује на мању тироидну резерву и већу потребу за тироидним хормонима, као у трудноћи (171).

1.3.5. Терапија хипотиреозе током трудноће

Процењује се да око 1-2% трудница прима ЛТ за хипотироидизам. Епидемиолошке студије упућују да 0.4% трудница има $TSH >10 \mu U/mL$ од 15-18. нг. Током трудноће, тироидна физиологија жене пролази кроз добро познате промене, око два пута повећање TVG , као и пораст од 30-40% волумена плазме. TSH остаје у нормалном опсегу до краја трудноће, упркос процењеном повећању потреба за ЛТ од 30-50%. Током друге половине трудноће док Е наставља да расте, постоји мали пораст TVG . Т4 и Т3 мајке се транспортују до конгенитално хипотироидног фетуса, али се сматра да се овај процес не дешава када је функција феталне тироидеје нормална (172).

Водич ендокринолошког друштва за тироидеу и трудноћу препоручује вредност $TSH <2.5 mIU/L$ ако су на ЛТ терапији у првом триместру, и $<3 mIU/L$ до краја трудноће (173).

Negro је испитивао нежељене ефекте код трудница са СХ, и запазио да пацијенткиње са нелеченом тироидном дисфункцијом имају значајно учесталији степен компликација у односу на оне које примају терапију. ЛТ је лек избора за хипотиреозу. Код жена са већ дијагностикованом болешћу, препорука је прилагодити дозу како би TSH пре трудноће био $<2.5 mIU/L$, као и у првом триместру, док у другом и трећем не би требао да прелази $3 mIU/L$.

Да би постигли ове резултате, дозу ЛТ треба повећати на почетку трудноће (после концепције) за 30-50%, у зависности од узрока хипотироидизма. Повећање дозе је од највећег значаја на почетку трудноће, мада је можда потребно и даље повећање током другог и трећег триместра. ХАТ са еутироидизмом не захтева примену ЛТ, али на основу ризика од хипотироидизма, строги надзор је неопходно током трудноће (174, 175). Како би минимизирали компликације хипотироидизма по мајку и фетус, потребно је жене брзо вратити у еутироидно стање.

Савет је да TSH се одржава око $1.2 mIU/mL$ (176). Жене са аутоимунским тироидитисом пре трудноће су у повећаном ризику за тироидну дисфункцију током трудноће и ППТ, тако да их треба пратити преко TSH током трудноће (177). *ACOG* указује на физиолошке потребе за тироидним хормонима током трудноће, да се дозирање врши на четири недеље (174). Идеално, жена са примарном хипотиреозом треба да се посаветују пре трудноће о адекватном дозирању ЛТ током трудноће.

Потребно је повећати дневну дозу за 25-50 μg . Постоји консензус да је потребно проверавати хормоне на 4-6 недеља, изгледа да је потреба за повећањем дозе до половине трудноће која се одржава до порођаја (178).

1.4. Оксидативни стрес током трудноће

Током нормалног ћелијског метаболизма, слободни радикали се континуирано стварају као интермедијарни продукти. Слободни радикали понекад интерреагују са кисеоником и формирају слободне кисеоничне радикале. Накупљање слободних радикала у ћелијама утиче на липиде, протеине, *DNA*, угљене хидрате и ензиме, а може резултовати ћелијским оштећењем.

Здраве особе имају развијене механизме којима умањују штетне ефекте слободних радикала. Оксидативни стрес је резултат преваге штетних ефеката слободних радикала над механизмима антиоксидантне одбране.

Ова ситуација може бити узрокована ослабљеном антиоксидантном одбраном и/или повећаном продукцијом слободних радикала. Код здравих особа стварање слободних радикала и антиоксидантна заштита су у равнотежи (179).

Трудноћа се сматра стањем повећаног оксидативног стреса. У нормалној трудноћи изгледа да постоји равнотежа између концентрације антиоксиданата и оксиданата, тако да она резултује настанку релативно скромног оксидативног стреса. Показано је да је нарушен оксидантни/антиоксидантни статус укључен у етиопатогенезу различитих акушерских компликација.

Оксидантна/антиоксидантна равнотежа варира како трудноћа одмиче, тако да су оксидативни процеси појачани у трудноћи. Пораст слободних радикала је посебно изражен у позној трудноћи, када се и појачавају антиоксидантни механизми, како би компензовали појачан оксидативни стрес. Сви маркери оксидативног стреса су повећани у трећем триместру.

Трудноћа је *per se* стање оксидативног стреса услед високе метаболичке активности плаценталних митохондрија које стварају слободне радикале. Постојање велике плаценте може повећати липидну пероксидацију и оксидативни стрес услед повећаног стварања липидних пероксида. Концентрација липидних пероксида у 40. недељи гестације је 1.6 пута већа него у жена које нису трудне.

Постоји неколико антиоксидантних механизма одбране, као што је каталаза, супероксид дизмутаза (*SOD*), глутатион редуктаза, глутатион пероксидаза, глутатион *S*-трансфераза, глукоза 6-фосфат дехидрогеназа, који ограничавају липидну пероксидацију током трудноће, посебно у плаценти, и ометају процес оксидације. Плацента је у нормалној трудноћи способна да држи под контролом липидну пероксидацију.

Плацентална ткива супримирају формирање липидних пероксида у позној гестацији, снижавајући концентрацију липидних пероксида у пупчанику, тако да је концентрација липидних пероксида у пупчанику 70% нижа него у крви мајке (180).

У бројним патолошким стањима слободни радикали се могу интензивније стварати, па равнотежа између стварања слободних радикала и антиоксидантног капацитета ћелија и ткива може бити нарушена. Антиоксиданси су супстанце које инактивирају различите врсте слободних радикала и на тај начин ограничавају њихово разорно дејство на организам.

Два најзначајнија антиоксидативна система у организму су ензимски и неензимски антиоксиданти. *SOD* представља један од најзначајнијих ензимских антиоксиданата. Показано је да осцилирајуће вредности гликозе повећавају слободне радикале и ендотелну дисфункцију, који показују повезаност хипергликемије и активације патолошких путева који воде до оштећења ткива, и да садржај ових хипергликемијских врхова коинцидира са редукцијом неких маркера оксидативног стреса (179).

Оксидативно оштећење се дешава као исход неравнотеже стварања и инактивације слободних кисеоничних радикала.

Овај процес води до деструкције липидних мембрана и продукције липидних пероксида. Како је елиминисање слободних радикала контролисано уз помоћ бројних антиоксиданата мале молекуске тежине, постоји велики интерес у одређивању њиховог нивоа и начина на који су повезани са патолошким стањима.

Пораст слободних радикала у дијабетесу се сматра да повећава липидну пероксидацију и оштећење антиоксидативног одбрамбеног система (180).

2. ЦИЉ

Основни циљ истраживања је анализа параметара гликорегулације, липорегулације и параметара функције штитасте жлезде током трудноће. У складу са основним циљем постављени су следећи конкретни задаци:

1. Испитивање демографских и клиничких карактеристика испитиване популације
2. Одредити квалитет гликорегулације у 4 термина: у 1., 2. и 3. триместру трудноће, као и 4 недеље после порођаја
 - 2.1. Утврдити учесталост поремећаја гликорегулације током испитиваног периода у студијској популацији
 - 2.2. Утврдити учесталост фактора ризика за патолошку толеранцију гликозе у студијској популацији
 - 2.3. Анализа параметара гликорегулације, липорегулације и параметара функције штитасте жлезде у односу на поремећај толеранције гликозе
3. Одредити квалитет липорегулације у трудноћи у 4 термина: у 1., 2. и 3. триместру трудноће, као и 4 недеље после порођаја
4. Одредити параметре функције штитасте жлезде у трудноћи у 4 термина: у 1., 2. и 3. триместру трудноће, као и 4 недеље после порођаја
5. Испитати биохемијске и хематолошке параметре испитиване популације у 4 термина: у 1., 2. и 3. триместру трудноће, као и 4 недеље после порођаја
6. Анализа параметара гликорегулације, липорегулације и параметара функције штитасте жлезде без присуства аутоимунске тироидне болести и без поремећаја толеранције гликозе
7. Одредити карактеристике порођаја испитиване популације
8. Одредити параметар оксидативног стреса у 4 термина: у 1., 2. и 3. триместру трудноће, као и 4 недеље после порођаја

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Истраживање представља клиничку, опсервациону, неинтервентну, аналитичку, проспективну, кохортну студију, са могућношћу „усађене студије случај-контрола у кохортну студију“ спроведене у једном центру (Клинички Центар “Крагујевац“), чији је протокол одобрен од стране Етичког комитета Клиничког Центра „Крагујевац“ (који се у свом раду придржава правила Добре клиничке праксе (*Good Clinical Practise, GCP*)).

Испитанице су регрутоване у Гинеколошкој амбуланти Гинеколошко акушерске клинике Клиничког Центра „Крагујевац“ и Гинеколошкој амбуланти Дома здравља „Крагујевац“, и упућиване у Ендокринолошку амбуланту Центра за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма на иницијалан преглед.

Основни критеријуми за укључивање пацијената у студију су били: женски пол, да су старије од 18 година и постављена дијагноза виталне и жељене трудноће у првом триместру. Након добијања таквих података пацијенткиње су информисане о самом истраживању, уколико су имале додатних питања на њих је одговорено и након тога им је дат образац Информисаног пристанка пацијента за учешће у истраживању. После упознавања и евентуалне дискусије о њему, сагласност за учешће у истраживању пацијенткиње су давале својеручним потписивањем обрасца Информисаног пристанка за учешће у истраживању.

Протокол истраживања је подразумевао да оно буде обављено током четири посете пацијенткиња.

Посета 1 – Термин: први триместар (од 10. до 14. недеље гестације)

Иницијално испитивање се заснивало на узимању анамнестичких података на основу структурисаног упитника (Прилог 1).

Основне карактеристике испитаница: животна доб, трудноћа по реду, придружене болести, претходно лечен стерилитет, употреба метформина, очекивани термин порођаја, претходне трудноће, гестациска старост на порођају у претходној трудноћи, начин завршетка порођаја у претходним трудноћама, порођајна телесна маса новорођенчета у претходним трудноћама, малформације и/или мртворођеност новорођенчета у претходним трудноћама, ранија трудноћом индукована хипертензија, спонтани побачаји и недеља гестације побачаја, намерни побачаји, ранији поремећаји толеранције гликозе, хипертензија, дислипидемија, гојазност, алергија на храну и/или лекове, конзумирање алкохола и/или цигарета. Породична анамнеза за хроничне болести (повишен крвни притисак, шећерна болест, срчана обољења, малигне болести, дислипидемија).

Одређивање телесне масе (ТМ) у првом триместру трудноће, изражене у *kg*, и телесне висине (ТВ) у изражене у *m*. Индекс телесне масе (израчунаван на основу телесне масе и телесне висине, $ИТМ = ТМ / ТВ^2$ (*kg/m²*)).

Стандардне лабораторијске анализе (комплетна крвна слика: леукоцити, тромбоцити, еритроцити, хемоглобин, протеини, албумини, С-реактивни протеин (*CRP*), уреа, креатинин, јонограм: калијум, натријум и калцијум, мокраћна киселина, *ALT* и *AST*, укупни холестерол (*tHol*), *HDL*-холестерол (*HDL*), *LDL*-холестерол (*LDL*), триглицериди (*TAG*), у Централној лабораторији КЦ Крагујевац.

ОГТТ са 100 g глюкозе, са одређивањем гликемије и инсулинемије у 0, 60, 120 и 180 минути и *HbA1c*.

Параметри функције шпитасте жлезде (*fT4*, *fT3*, *TSH*, анти*TG* антитела, анти*TPO* антитела, калцитонин).

Параметар оксидативног стреса: *SOD* (супероксид дизмутаза).

Посета 2 - Термин: други триместар (од 20. до 24. недеље гестације)

Стандардне лабораторијске анализе (комплетна крвна слика: леукоцити, тромбоцити, еритроцити, хемоглобин, протеини, албумини, С-реактивни протеин (*CRP*), уреа, креатинин, јонограм: калијум, натријум и калцијум, мокраћна киселина, *ALT* и *AST*, укупни холестерол(*tHol*), *HDL*-холестерол (*HDL*), *LDL*-холестерол (*LDL*), триглицериди (*TAG*), у Централној лабораторији КЦ Крагујевац.

ОГТТ са 100 g глюкозе, са одређивањем гликемије и инсулинемије у 0, 60, 120 и 180 минути и *HbA1c*.

Параметри функције шпитасте жлезде (*fT4*, *fT3*, *TSH*, анти*TG* антитела, анти*TPO* антитела, калцитонин).

Параметар оксидативног стреса: *SOD* (супероксид дизмутаза).

Посета 3 - Термин: трећи триместар (од 30. до 34. недеље гестације)

Стандардне лабораторијске анализе (комплетна крвна слика: леукоцити, тромбоцити, еритроцити, хемоглобин, протеини, албумини, С-реактивни протеин (*CRP*), уреа, креатинин, јонограм: калијум, натријум и калцијум, мокраћна киселина, *ALT* и *AST*, укупни холестерол(*tHol*), *HDL*-холестерол (*HDL*), *LDL*-холестерол (*LDL*), триглицериди (*TAG*), у Централној лабораторији КЦ Крагујевац.

ОГТТ са 100 g глюкозе, са одређивањем гликемије и инсулинемије у 0, 60, 120 и 180 минути и *HbA1c*.

Параметри функције шпитасте жлезде (*fT4*, *fT3*, *TSH*, анти*TG* антитела, анти*TPO* антитела, калцитонин).

Параметар оксидативног стреса: *SOD* (супероксид дизмутаза).

Посета 4 - Термин: 4 до 8 недеља после порођаја

Стандардне лабораторијске анализе (комплетна крвна слика: леукоцити, тромбоцити, еритроцити, хемоглобин, протеини, албумини, С-реактивни протеин (*CRP*), уреа, креатинин, јонограм: калијум, натријум и калцијум, мокраћна киселина, *ALT* и *AST*, укупни холестерол(*tHol*), *HDL*-холестерол (*HDL*), *LDL*-холестерол (*LDL*), триглицериди (*TAG*), у Централној лабораторији КЦ Крагујевац.

ОГТТ са 75 g глюкозе са одређивањем гликемије и инсулинемије у 0 и 120 минути 4-8 недеља после порођаја и *HbA1c*.

Параметри функције шпитасте жлезде (*fT4*, *fT3*, *TSH*, анти*TG* антитела, анти*TPO* антитела, калцитонин).

Параметар оксидативног стреса: *SOD* (супероксид дизмутаза).

Одређивање добитка у ТМ током трудноће, у *kg* (од постављања дијагнозе до порођаја).

Карактеристике порођаја: недеља гестације (у термину, пре термина, после термина) и начин завршетка порођаја (вагинално, царским резом), компликације током порођаја, порођајна телесна маса, телесна дужина, обим главе, обим грудног коша и Апгар скор новорођенчета у петом минути, начин исхране новорођенчета, постојање неонаталне хипогликемије ($<35 \text{ mg/dL}/1.9 \text{ mmol/L}$), вредност гликемије и билирубина новорођенчета (од 16-36 сати после порођаја, вредност >95 перцентила је сматрана повишеном), употреба фототерапије, употреба антибиотика и дужина хоспитализације после порођаја.

Табела 3.1. План посета током истраживања

Посета	V1	V2	V3	V4
Временски оквир	10-14. нг.	20-24. нг.	30-34. нг.	4-8.н.п.п.
Информисани пристанак	x			
Укључујући/искључујући критеријуми	x	x	x	x
Лична анамнеза	x			
Породична анамнеза	x			
ТМ	x			
ТВ	x			
ККС	x	x	x	x
Биохемија	x	x	x	x
Липидограм	x	x	x	x
ОГТТ	x	x	x	x
HbA1c	x	x	x	x
Параметри функције штитасте жлезде	x	x	x	x
Параметри оксидативног стреса	x	x	x	x
Карактеристике порођаја				x
Карактеристике новорођенчета				x

Стандардни лабораторијски параметри

Одређивани су у Централној лабораторији КЦ „Крагујевац“ на апарату *Beckman Coulter AU 400 Unicel DXC 800 Synchron Clinical System*.

Гликемија је одређивана из пуне венске крви кинетичким *UV* тестом (метода са хексокиназом) за квантитативно одређивање глукозе у хуманом серуму, плазми, урину, хемодијализату, и ликвору, изражавана у *mmol/L*, (референтна вредност).

HbA1c је одређиван уз помоћ имуноинхибиционог комерцијалног реагенса, латекс аглутнационо инхибиционим поступком (мери се апсорбанција изазвана аглутинацијом на 700 nm), изражаван је у процентима (%), (референтна вредност).

ККС је одређивана на апарату *Beckman Coulter AcT diff Analyzer*: оређиван је број леукоцита, еритроцита, тромбоцита (мерењем промене у електричном отпору када партикула-ћелија у проводној течности пролази кроз мали отвор, изражавани у броју $\times 10^9/L$, $\times 10^{12}/L$), хемоглобин се одређује колориметријски, изражаван је у *g/L*, (референтна вредност 120-140).

Протеини су одређивани фотометријским колор тестом за квантитативно одређивање укупних протеина у хуманом серуму и плазми, изражавани у *g/L*, (референтна вредност 64-83).

Албумини су одређивани фотометријским колор тестом за квантитативно одређивање албумина у хуманом серуму и плазми, изражавани у *g/L*, (референтна вредност 35-52).

Уреа је одређивана кинетичким *UV* тестом за квантитативно одређивање урее у хуманом серуму, плазми и урину, изражавана је у *mmol/L*, (референтна вредност 3.0-8.0).

Креатинин је одређиван кинетичким колор тестом (*Jaffe* метода) за квантитативно одређивање креатинина у хуманом серуму, плазми и урину, изражаван је у *μmol/L*, (референтна вредност 49-106).

Мокраћна киселина је одређивана ензимским колор тестом за квантитативно одређивање мокраћне киселине у хуманом серуму, плазми и урину, изражавана је у *μmol/L*, (референтна вредност 154-428).

CRP (C-реактивни протеин) је одређиван имунотурбидиметријским тестом за квантитативно одређивање *CRP* у хуманом серуму и плазми, изражаван је у *mg/L*, (референтна вредност 0-5).

K (калијум) и *Na* (натријум) су одређивани јон селективном електрода индиректном методом, изражаван је у *mmol/L*, (референтна вредност 3.5-5.3).

Ca (калцијум) је одређиван фотометријским колор тестом за квантитативно одређивање укупног калцијума у хуманом серуму, плазми и урину, изражаван је у *mmol/L*, (референтна вредност 2.02-2.65).

AST (аспартат аминотрансфераза) је одређивана кинетичким *UV* тестом за квантитативно одређивање АСТ у хуманом серуму и плазми, изражавана је у *U/L*, (референтна вредност 0-40).

ALT (аланин аминотрансфераза) је одређивана кинетичким *UV* тестом за квантитативно одређивање АСТ у хуманом серуму и плазми, изражавана је у *U/L*, (референтна вредност 0-40).

Укупни холестерол (*tHol*), је одређиван ензимским колор тестом за квантитативно одређивање холестерола у хуманом серуму и плазми, изражаван је у *mmol/L*, (референтна вредност 3.1-5.2).

HDL-холестерол (*HDL*) је одређиван ензимским колор тестом за квантитативно одређивање *HDL*-холестерола у хуманом серуму и плазми, изражаван је у *mmol/L*, (референтна вредност 1.1-2.5).

Триглицериди (*TAG*) су одређивани ензимским колор тестом за квантитативно одређивање триглицерида у хуманом серуму и плазми, изражаван је у *mmol/L*, (референтна вредност 0.1-1.7).

LDL-холестерол (*LDL*) је израчунаван по *Friedewald*-овој формули (уз услов да је ниво *TAG* <4,5 *mmol/L*): $LDL\text{-холестерол} = tHol - HDL - TAG/2,2$, изражаван је у *mmol/L*, (референтна вредност 0.1-3.5).

Хормонски и имунолошки параметри

Инсулинемија је одређивана *RIA* методом уз помоћ *radioimmunoassay INSULIN-ST* кита за квантитативно одређивање инсулина у хуманом серуму и плазми на гама сцинтилационом бројачу, изражавана у *mU/mL*, (референтна вредност 4.3-19.9).

Параметри функције штитасте жлезде (*fT4*, *fT3*, *TSH*, анти*TG* антитела, анти*TPO* антитела, калцитонин) су одређивани у *RIA* лабораторији Службе Нуклеарне медицине КЦ Крагујевац). Клинички тироидна дисфункција је сматрана уколико је абнормалан *TSH* уз абнормалан *fT4*, субклиничка тироидна дисфункција је сматрана уколико је абнормалан *TSH* а нормалан *fT4*.

fT3 је одређиван *RIA* методом уз помоћ кита за радиоимунолошко одређивање концентрације *fT3* у хуманом серуму на гама сцинтилационом бројачу, изражаван у *pg/mL*, (референтна вредност 2-4.25).

fT4 је одређиван *RIA* методом уз помоћ кита за радиоимунолошко одређивање концентрације *fT4* у хуманом серуму на гама сцинтилационом бројачу, изражаван у *pg/mL*, (референтна вредност 7-18).

TPOAt су одређивана *RIA* методом уз помоћ *radioligand assay TPO-AB-CT* кита за мерење аутоантитела на тироидну пероксидазу (*TPO*) у хуманом серуму на гама сцинтилационом бројачу, концентрација од 70 *U/ml* је сматрана позитивном, (референтна вредност 0-70).

TSH је одређиван уз помоћ *IRMA TSH* дијагностичког комплета за квантитативно одређивање *TSH* у хуманом серуму, имунорадиометријском методом на чврстој фази, у којој се користе два клона моноклонских антитела специфична за различите епитопе на молекулу хуманог *TSH*, изражаван је у *mIU/L*, (референтна вредност 0.3-5.5).

Тиреоглобулинска *At* су одређивана уз помоћ *THYROGLOBULINE IRMA* кита, имунорадиометријског теста за одређивање тиреоглобулина у хуманом серуму, изражаван у *IU/ml*, (референтна вредност 0-30).

Калцитонин је одређиван уз помоћ *IRMA-hCT* кита, имунорадиометријског теста за квантитативно одређивање хуманог калцитонин антигена у хуманом серуму, изражаван у *pg/ml*. (референтна вредност 0-10).

Параметар оксидативног стреса

Одређиван је у Лабораторији Центра за Молекулску медицину и испитивање матичних ћелија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Мерење серумске концентрације параметра оксидативног стреса (*SOD-superoxide dismutase*).

Током сваке посете пацијенткињама је узета крв из кубиталне вене, и центрифугирана 10 минута на 300 *G*. Затим је серум за сваку појединачну пацијенткињу издвојен аутоматском пипетом и остављен на -20°C до извођења анализе. Концентрација параметра оксидативног стреса (енгл. *superoxide dismutase, SOD*) у серуму одређивана је комерцијалним *ELISA* китовима *DuoSet IC Human/Mouse/Rat Total SOD2/Mn-SOD (DYC3419-2)*. Стандарди су пре употребе растворени у *PBS*-у (*pH* 7.2), тако да почетна концентрација буде 1.0 $\mu\text{g/ml}$ за *SOD*. Од оваквих штокера направљена су серијска растућа разблажења у 7 тачака у комерцијалном растварачу, према упутству произвођача. 100 μl радне концентрације везујућег антитела (енгл. *Capture Antibody*) сипано је у бунарчиће полистиренских микротитар плоча (енгл. *microtiter plate-MTP*) са 96 бунарчића са равним дном (*SARSTED*). Плоче су прелепљене адхезивном фолијом (енгл. *ELISA Plate Sealers*) и остављене преко ноћи на собној температури, након чега су бунарчићи испрани пуфером за испирање (енгл. *Wash Buffer*) у аутоматској машини за испирање *MTP*-а. Затим је у све бунарчиће додат блокирајући пуфер (*Block Buffer*, 1% *BSA* у *PBS*-у) финалног волумена 300 μl и *MTP* су остављене минимум један сат на собној температури, а потом испране пуфером за испирање. Сви узорци су претходно разблажени два пута у дејонизованој води. Разблажени узорци и припремљени стандарди насути су у *MTP*, прекривени адхезивном фолијом и остављени два сата на собној температури. Након инкубације и испирања *MTP*, у све бунарчиће је додато 100 μl радне концентрације детекционог антитела (енгл. *Detection Antibody*), плоче су обложене адхезивном фолијом и поново остављене два сата на собној температури. Плоче су потом испране, а у бунарчиће сипано 100 μl радне концентрације *Streptavidin-HRP* (енгл. *Streptavidin horseradish peroxidase*). Инкубација на собној температури и без директног излагања светлости прекинута је након 20 минута, испирањем *MTP*-а. У бунарчиће је сипано 100 μl раствора субстрата (енгл. *Substrate Solution: Color reagent A + Color reagent B*, 1:1). Двадесет минута касније, додато је 50 μl стоп раствора (енгл. *Stop Solution: 2N H₂SO₄*) и абсорбанца је мерена одмах у сваком бунарчету, помоћу

Microplate reader-a (Zenyth, Anthos, UK) подешеног на 450 nm. Све измерене вредности су умањене за вредности апсорбанце слепе пробе (дејонизована вода). На основу измерених вредности стандарда направљена је стандардна крива, а помоћу ње су израчунате вредности за сваки појединачан узорак. Сви узорци су мерени у дупликату.

У истраживање су укључене само пацијенткиње које су имале све укључујуће и ни један искључујући критеријум. У студији је коришћен „згодни” узорак (испитанице које задовољавају критеријуме су укључиване узастопно).

Критеријуми за укључивање:

1. постављена дијагноза виталне и жељене трудноће старости до 12 недеља
2. потписан формулар информисаног пристанка (дато довољно времена после детаљног информисања о студији)

Критеријуми за искључивање:

1. испитанице млађе од 18 година
2. испитанице које се вероватно не могу пратити до краја истраживања
3. испитанице од којих се не могу добити поуздани подаци (особе са значајним когнитивним дефицитом)
4. испитанице са хроничним болестима и/или терапијом која може утицати на испитиване параметре:
 - раније дијагностиковани дијабетес мелитус тип 1 или тип 2
 - болести панкреаса
 - анамнеза о претходној болести штитасте жлезде праћене њеном дисфункцијом
 - болести метаболизма као што су хиперлипидемија, хиперхормоцистинемија итд.
 - болести бубрега праћене смањеном реналном функцијом
 - болести јетре
 - аутоимунске болести на терапији имunosупресивном, имуномодулаторном и кортикостероидном терапијом
 - малигне болести (сем базоцелуларног карцинома)
 - коронарна болест
 - нерегулисана артеријска хипертензија (артеријски притисак > 150/90 mmHg)
 - болести ендокриног система (хипер или хипокортицизам, феохромоцитом, акромегалија и др.)

У даље истраживање су укључене само пацијенткиње које су имале све укључујуће и ни један искључујући критеријум.

Истраживањем су обухваћене 92 жене, беле расе, просечне старости 30,8±4,7 година, са распоном година од 19 до 41.

На основу резултата ОГТТ са 100 g глукозе на почетку праћења стратификовали смо испитанице у три групе: са нормалном толеранцијом глукозе (НТГ), са минималним поремећајем гликорегулације (МПГ) и са гестациским дијабетес мелитусом (ГДМ), односно у две групе: са нормалном толеранцијом глукозе (НТГ) и са патолошком толеранцијом глукозе (ПТГ=МПГ+ГДМ).

Нормална толеранција глукозе се дефинише када су све четири вредности гликемија током ОГТТ-а са 100 g глукозе испод вредности које се односе на дијагностичке критеријуме за ГДМ (0. минут $<5.3 \text{ mmol/L}$, 60. минут $<10 \text{ mmol/L}$, 120. минут $<8.6 \text{ mmol/L}$, 180. минут $<7.8 \text{ mmol/L}$). Минимални поремећај гликорегулације се дефинише када је једна вредност гликемија током ОГТТ-а са 100 g глукозе изнад вредности које се односе на дијагностичке критеријуме за ГДМ. Патолошка толеранција глукозе се дефинише када је једна или више вредности гликемија током ОГТТ-а са 100 g глукозе изнад вредности које се односе на дијагностичке критеријуме за ГДМ.

Укључене су варијабле (фактори ризика специфични за ГДМ) за које се зна да имају значајан утицај на појаву дијабетеса после ГДМ: старија доб (>30 година), ранија макрозомна беба, ранији ГДМ, ИТМ пре трудноће, добитак у ТМ током трудноће, позитивна породична анамнеза за дијабетес, гликемија наше у време дијагнозе ГДМ $>5.3 \text{ mmol/L}$, гестациона старост при дијагнози ГДМ >26 . нг.

Анализирана је укупна испитивана популација у односу на исход, а као параметри неповољног исхода су: превремени порођај (пре 37.нг., снижен Апгар скор (<8), малформације неонатуса, респираторне компликације, хипогликемија, порођајна телесна маса $>4000 \text{ g}$ или $<2500 \text{ g}$, хипербилирубинемија.

Статистичка обрада података

Пре започињања статистичке анализе лабораторијски извештаји са резултатима анализа пацијенткиња су анонимизирани и додељен им је истраживачки број (ради заштите приватности пацијенткиње код је познат само истраживачу). Формирана је електронска база података у програму *SPSS* верзија 20.0.

Одређена је средња вредност, стандардна девијација (*SD*), медијана, минимална и максимална вредност, као и нормалност расподеле свих испитиваних континуалних варијабли. Континуалне варијабле са нормалном расподелом су презентоване као средња вредност $\pm SD$ у тексту и табелама, а оне са расподелом која није била нормална као медијана и распон минимална-максимална вредност. Категоријске променљиве су представљене као пропорција испитаника са одређеним исходом. За поређење средњих вредности континуалних варијабли коришћена је једносмерна анализа варијансе (*ANOVA*), једнофакторска *ANOVA* понављаних мерења, двофакторска *ANOVA* различитих група, комбинована анализа варијансе (*ANCOVA*) и Т-тест за везане узорке код нормалне расподеле, односно алтернативно *Friedman*-ов тест (непараметарска алтернатива једнофакторској *ANOVA*), *Mann-Whitney*-ов *U* тест (непараметарски тест, алтернатива Т-тесту), *Kruskal Wallis*-ов и *Wilcoxon*-ов тест еквивалентних парова за исходе који не следе нормалну расподелу, као и χ^2 тест за упоређивање фреквенција (учесталости) категоријских (дихотомних) варијабли. У утврђивању повезаности праћених исхода истраживања користили смо линеарну логистичку регресију, а јачину зависности утврдили израчунавањем коефицијента корелације.

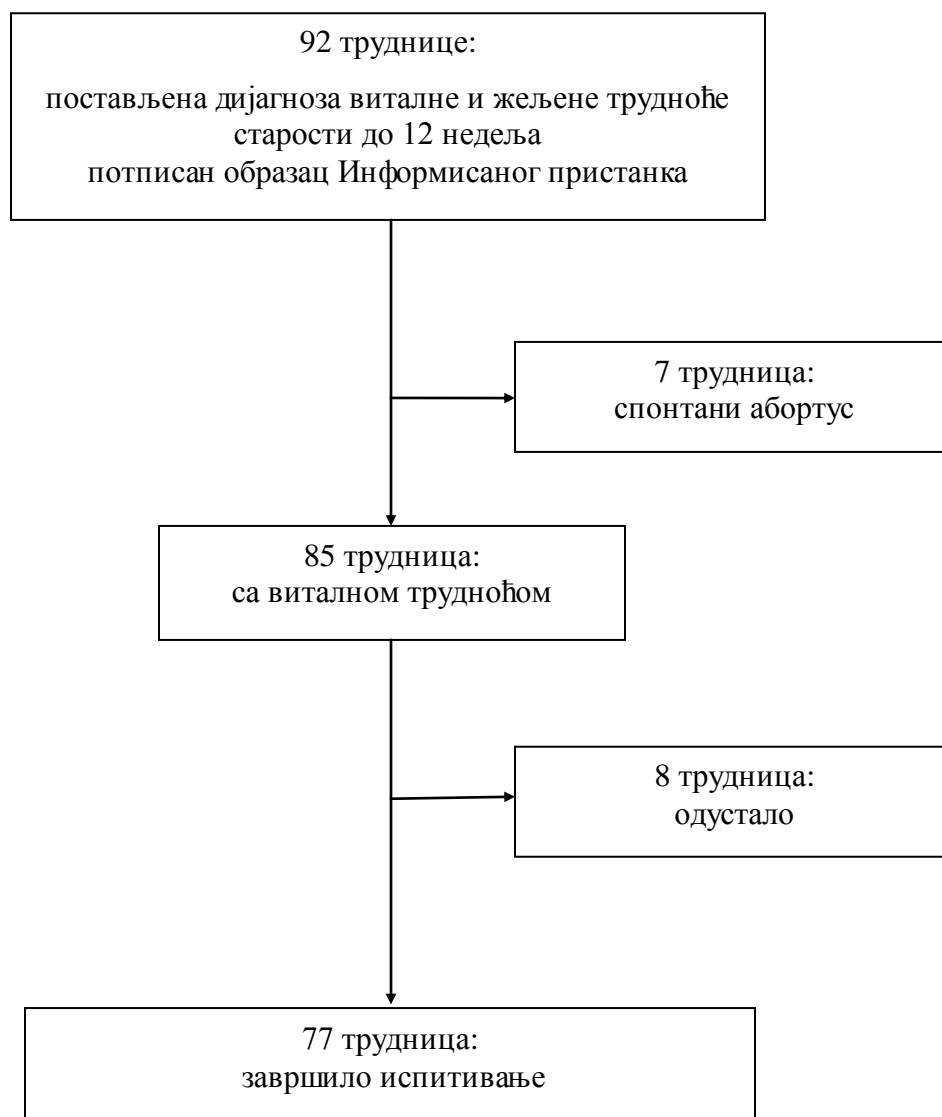
Статистички значајним сматрали смо све резултати где је вероватноћа нулте хипотезе мања од 5% ($p < 0.05$). Добијене резултате истраживања смо приказали табеларно и графички. Сви статистички прорачуни су урађени помоћу комерцијалног, стандардног програмског пакета *SPSS* верзија 20.0.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Карактеристике испитиване популације

4.1.1. Број испитаница током студије

Испитивањем су обухваћене 92 труднице које су задовољиле укључујуће критеријуме. Ни једна од испитаница није имала било какав поремећај гликорегулације на почетку испитивања.



Слика 4.1. Испитивана популација трудница

Од 92 труднице код којих је постављена дијагноза виталне и жељене трудноће старости до 12 недеља, и добијен потписан образац Информисаног пристанка, 7 трудница је имало спонтани абортус, док је 8 трудница одустало, тако да је 77 трудница завршило испитивање (Слика 4.1.).

4.1.2. Анамнестички и антрополошки подаци

Опште карактеристике испитиване популације, подаци из личне анамнезе и антропометријски подаци

Табела 4.1. Антропометријски подаци

Године старости $X \pm SD$ (<i>min-max</i>)	30,8±4,7 (19-41)
≤25	4 (5,2%)
25-34	56 (72,7%)
≥35	17 (22,1%)
Степен стручне спреме	
Средња	40 (51,9%)
Виша	6 (7,8%)
висока	31 (40,3%)
Антропометријски параметри	
Телесна маса (<i>kg</i>) (<i>min-max</i>)	63±8,49 (48-90)
Телесна висина (<i>m</i>) (<i>min-max</i>)	169±5,7 (155-186)
Индекс телесне масе (ИТМ-<i>kg/m²</i>)	22±2,6 (17-30,88)
ИТМ 18,5-24,8 <i>kg/m²</i>	70 (90,9%)
ИТМ 25-31,0 <i>kg/m²</i>	9 (9,1%)
Добитак у ТМ до порођаја (<i>kg</i>) (<i>min-max</i>)	12,7±1,49 (9-16)

Највећи број испитаница био је у доби 25-34 године (72,7%), има просечно 30,8±4,7 (19-41) година, најчешће са средњом (51,9%) и високом (40,3%) стручном спремом. Индекс телесне масе у првом триместру је најчешће био у рефрентном опсегу за општу популацију, док је 9% испитаница било са прекомерном телесном масом (Табела 4.1.).

Табела 4.2. Лична анамнеза трудница и фактори ризика

Гојазност (%)	3 (3,9%)
Хипертензија (%)	4 (5,2%)
Претходно лечен стерилитет (%)	7 (9,1%)
Ранија примена метформина (%)	3 (3,9%)
Претходни гестацијски дијабетес (%)	8 (23,5%)
Пушење	
Да	18 (23,4%)
Не	47 (61%)
Бивши (до трудноће)	12 (15,6%)
Дужина пушачког стажа (године) (<i>min-max</i>)	8,23±4,6 (2-20)
Број цигарета дневно (<i>min-max</i>)	10,1±6 (5-20)
Конзумирање алкохола	0
Алергије (%)	16 (20,8%)
инсекти	3 (3,9%)
лекови	8 (10,4%)
храна	5 (6,5%)
Придружене болести	
аутоимунска болест тироиде	20 (25,9%)
антифосфолипидни синдром	7 (9%)
хипертензија	6 (7,8%)

Чак 23,4% трудница је пушило током трудноће. Најчешћа новооткривена придружена болест током трудноће је аутоимунска болест тироиде (25,9%), затим антифосфолипидни синдром (9%) и хипертензија (7,8%). Од 34 испитанице које су мултипаре, претходни ГДМ имало је 23,5% трудница (Табела 4.2.).

4.1.3. Подаци из гинеколошке анамнезе трудница

Табела 4.3. Гинеколошка анамнеза трудница

Паритет	
Примипара	43 (55,8%)
Мултипара	34 (44,2%)
Претходни порођај	
у термину	19 (55,9%)
превремени	9 (26,4%)
пренета	6 (17,7%)
Начин завршетка претходног порођаја	
Вагинални	29 (85,3%)
Царски рез	5 (14,7%)
ТМ у претходним трудноћама ≥ 4 kg (%)	3 (8,8%)
ТМ детета у претходним трудноћама (g) (<i>min-max</i>)	3469 \pm 408,6 (2700-4300)
Малформације детета у претходним трудноћама	0
Мртворођеност	1 (2,9%)
Хидрамнион	0
Спонтани побачаји	
Број спонтаних побачаја (<i>min-max</i>)	1,75 \pm 1 (1-4)
Недеља гестације спонтаних побачаја (<i>min-max</i>)	8,28 \pm 2,84 (3-13)
Намерни побачаји	4 (5,2%)
Уредни менструални циклуси	
	71 (92,2%)
Дужина трајања менструалних циклуса (<i>min-max</i>)	
	28,7 \pm 2,45 (25-40)
Обилност менструалног крварења	
Уредно	74 (96,1%)
обилно	3 (3,9%)

Прва трудноћа је у 55,8% трудница. Од 34 испитанице које су мултипаре, претходни спонтани побачај имало је 19,5% трудница. Најчешћи начин завршетка претходног порођаја је био вагинални (85,3%), и то у термину код 55,9% испитаница (Табела 4.3.).

4.1.4. Подаци из породичне анамнезе

Табела 4.4. Породична анамнеза

Шећерна болест	21 (27,3%)
Хипертензија	24 (31,2%)
Кардиоваскуларне болести	18 (23,4%)
Малигне болести	3 (3,9%)

У породичној анамнези најчешће је заступљена шећерна болест, артеријска хипертензија и кардиоваскуларне болести (Табела 4.4.).

4.2. Анализа укупне испитиване популације у односу на поремећај толеранције гликозе (НТГ, МПГ, ГДМ) (77 испитаница)

4.2.1. Учесталост фактора ризика за патолошку толеранцију гликозе

Табела 4.5. Учесталост фактора ризика за патолошку толеранцију гликозе

број фактора ризика	0	1	2	≥3	укупно
НТГ	31	19	6	3	59 (76,6%)
МПГ	2	6	1	0	9 (11,7%)
ГДМ	4	2	2	1	9 (11,7%)
укупно	37 (48%)	27 (35%)	9 (11,6%)	4 (5,4%)	77 (100%)

Постоји утицај броја фактора ризика на степен поремећаја толеранције гликозе ($p=0,034$), χ^2 тест.

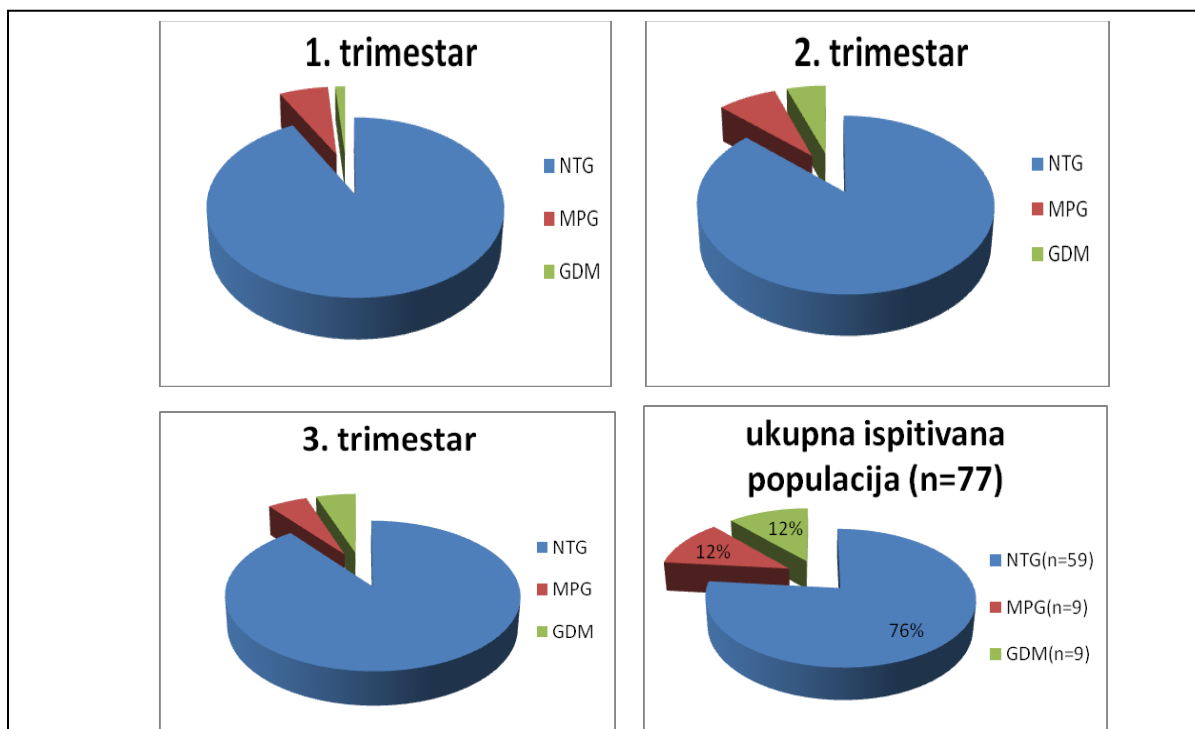
Од фактора ризика за патолошку толеранцију гликозе узети су у разматрање: гојазност, старија доб (преко 35 година), претходни ГДМ, телесна маса неонатуса у претходним трудноћама >4 kg, позитивна породична анамнеза за дијабетес, ранија употреба метформина (претходно лечен PCOS), паритет ≥ 3 . Највећи број испитаница нема ни један фактор ризика (48%), док 35% има један фактор ризика (Табела 4.5.).

4.2.2. Учесталост поремећаја гликорегулације током испитиваног периода

Табела 4.6. Учесталост поремећаја гликорегулације током испитиваног периода

ОГТТ	1.триместар	2.триместар	3.триместар	После порођаја
НТГ	71 (92,2%)	67 (87%)	69 (89,6%)	77 (100%)
МПГ	5 (6,5%)	6 (7,8%)	4 (5,2%)	0
ГДМ	1 (1,3%)	4 (5,2%)	4 (5,2%)	0

Испитивањем постојања поремећаја гликорегулације током трудноће по триместрима, показан је пораст поремећаја толеранције гликозе са напредовањем трудноће (у другом и трећем триместру). После порођаја све испитанице су показале нормалну толеранцију гликозе (Табела 4.6., Слика 4.2.).



Слика 4.2. Учесталост поремећаја гликорегулације током испитиваног периода. Постоји пораст поремећај толеранције гликозе са напредовањем трудноће. У првом триместру 92,2% има NTG, док у другом триместру NTG има 87%, а у трећем триместру 89,6%. Током укупног трајања испитивања (током целе трудноће), 76% испитаница имало је NTG.

4.2.3. Параметри гликорегулације током испитиваног периода

4.2.3.1. Средње вредности гликемија и инсулинемија током ОГТТ-а у испитиваном периоду у укупној популацији испитаница (n=77)

Табела 4.7. Средње вредности гликемија и инсулинемија током ОГТТ-а (n=77)

Гликемија (<i>mmol/L</i>) <i>X±SD</i>	1.триместар	2.триместар	3.триместар	После порођаја
0. мин	4.42±0.48	4.13±0.49	4.04±0.51	4.55±0.39
60. мин	6.34±1.37	6.97±1.83	7.44±1.45	
120. мин	5.47±1.37	5.97±1.47	6.71±1.45	5.2±1.09
180. мин	4.28±1.32	4.5±1.47	5.18±1.6	
Инсулинемија ($\mu IU/ml$)				
0. мин	24.18±11.54	29.21±13.88	31.83±16.33	18.24±8.2
60. мин	141.5±78.29	156.07±119.02	203.25±141.8	
120. мин	120.29±78.29	156.07±119.02	205.3±137.93	58.88±41.67
180. мин	59.5±44.49	83.59±60.89	114.5±90.73	

Једнофакторском анализом варијансе поновљених мерења упоређена је гликемија наше (ГН) у 4 времена: време ОГТТ1, време ОГТТ2, време ОГТТ3 и време ОГТТ4. Утврђен је значајан утицај времена, Вилковс $\lambda=0,527$, $\Phi=22,175$, $p<0,001$, мултиваријационо парцијално ета квадрат=0,473.

Постоје међугрупне разлике у вредности гликемије наше (током испитиваног периода), и то: ГН1 у односу на ГН2 ($p=0,001$), ГН1 у односу на ГН3 ($p<0,001$), ГН2 у односу на ГН4 ($p<0,001$), ГН3 у односу на ГН4 ($p<0,001$), али не постоји у поређењу ГН1 у односу на ГН4 ($p=0,209$) и ГН2 у односу на ГН3 ($p=0,504$).

4.2.3.2. Средње вредности *HbA1c* у испитиваном периоду

Табела 4.8. Средње вредности *HbA1c* током ОГТТ-а (n=77)

$X \pm SD$	1.триместар	2.триместар	3.триместар	После порођаја
<i>HbA1c</i> (%)	5.06±0.32	4.99±0.34	5.1±0.32	5.19±0.39

Једнофакторском анализом варијансе показано је да не постоји статистички значајна разлика у средњој вредности *HbA1c* током испитиваног периода ($p>0,05$).

На основу резултата ОГТТ са 100 g глюкозе поделили смо испитанице у три групе: нормална толеранција глюкозе (НТГ), минимални поремећај гликорегулације (МПГ) и гестацијски дијабетес (ГДМ), односно у две групе: нормална толеранција глюкозе (НТГ) и патолошка толеранцију глюкозе (ПТГ=МПГ+ГДМ).

Табела 4.9. Средње вредности гликемија и инсулинемија током ОГТТ-а у испитиваном периоду. Нормална толеранција гликозе (n=59)

Гликемија (mmol/L) $X \pm SD$	1.триместар	2.триместар	3.триместар	После порођаја
0. мин	4.38±0.38	4.07±0.48	3.92±0.43	4.51±0.39
60. мин	5.99±1.45	6.42±1.4	6.96±1.24	
120. мин	5.24±1.08	5.47±0.98	6.34±0.99	5.16±0.97
180. мин	4.21±1.29	4.3±1.28	4.85±1.37	
Инсулинемија ($\mu IU/ml$)				
0. мин	23.41±10.96	27.53±11.35	30.81±14.81	17.84±8.17
60. мин	128.89±78.67	173.11±151.19	194.74±146.32	
120. мин	105.59±65.07	138.16±74.28	198.1±144.25	59.48±44.1
180. мин	56.44±43.31	77.73±59.58	106.3±76.24	
<i>HbA1c</i> (%)	5.04±0.3	4.99±0.33	5.06±0.29	5.18±0.41

Табела 4.10. Средње вредности гликемија и инсулинемија током ОГТТ-а у испитиваном периоду. Минимални поремећај гликорегулације (n=9)

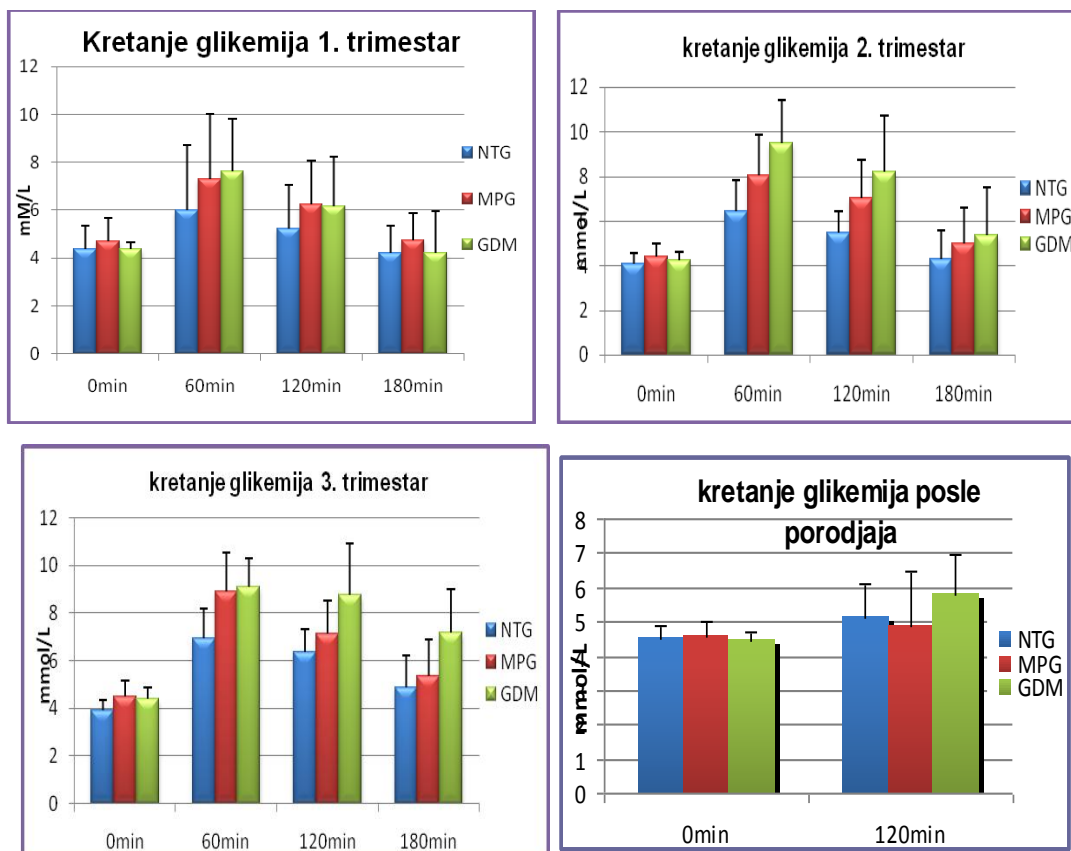
Гликемија (<i>mmol/L</i>) <i>X±SD</i>	1.триместар	2.триместар	3.триместар	После порођаја
0. мин	4.7±0.47	4.41±0.59	4.49±0.66	4.55±0.43
60. мин	7.31±2.73	8.06±1.81	8.91±1.62	
120. мин	6.23±1.83	7.01±1.75	7.14±1.4	4.88±1.61
180. мин	4.73±1.13	4.97±1.61	5.37±1.52	
Инсулинемија($\mu IU/ml$)				
0. мин	27.4±16.65	30.29±18.92	37.04±25.23	19.75±5.43
60. мин	208.37±152.24	238.21±210.07	265.78±14.37	
120. мин	174.96±89.4	251.73±277.48	200.77±120.82	45.66±31.1
180. мин	67.12±40.37	81.61±49.66	111.93±111.88	
HbA1c (%)	5.0±0.37	5.13±0.4	5.4±0.39	5.34±0.28

Табела 4.11. Средње вредности гликемија и инсулинемија током ОГТТ-а у испитиваном периоду. Гестацијски дијабетес мелитус (n=9)

Гликемија (<i>mmol/L</i>) <i>X±SD</i>	1.триместар	2.триместар	3.триместар	После порођаја
0. мин	4.35±0.32	4.23±0.37	4.39±0.46	4.47±0.25
60. мин	7.63±2.2	9.49±1.91	9.1±1.19	
120. мин	6.18±2.06	8.19±2.54	8.74±2.18	5.78±1.17
180. мин	4.21±1.74	5.34±2.17	7.17±1.82	
Инсулинемија($\mu IU/ml$)				
0. мин	25.93±9.88	39.13±20.11	33.33±16.29	19.4±10.99
60. мин	157.35±93.55	163.89±61.42	196.52±105.49	
120. мин	162.03±112.35	177.79±86.29	257.09±108.93	68.17±33.55
180. мин	71.99±57.18	124.03±70.2	170.94±139.49	
HbA1c (%)	5.19±0.36	4.87±0.3	5.1±0.27	5.14±0.37

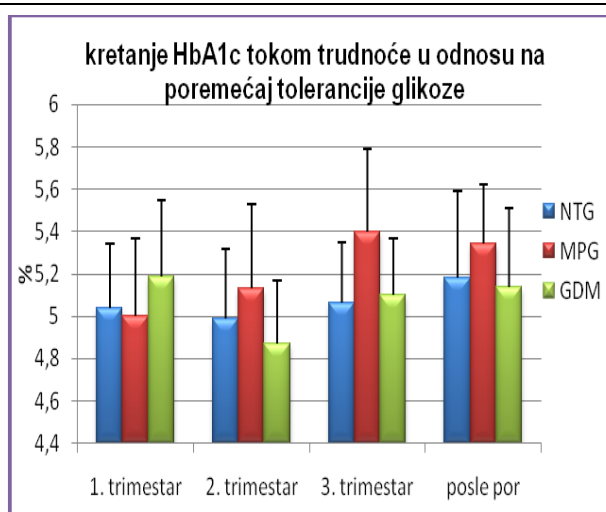
Табела 4.12. Средње вредности гликемија и инсулинемија током ОГТТ-а у испитиваном периоду. Патолошка толеранција гликозе (n=18)

Гликемија (<i>mmol/L</i>) <i>X±SD</i>	1.триместар	2.триместар	3.триместар	После порођаја
0. мин	4.52±0.73	4.29±0.39	4.39±0.48	4.63±0.35
60. мин	7.5±2.39	8.60±1.91	8.87±1.42	
120. мин	6.19±1.9	7.42±2.19	7.89±1.96	5.27±1.39
180. мин	4.43±1.43	5.06±1.82	6.31±1.89	
Инсулинемија($\mu IU/ml$)				
0. мин	26.87±13.14	34.28±19.54	35.22±20.67	19.74±8.38
60. мин	186.33±122.33	197.94±155.56	223.59±127.97	
120. мин	168.13±99.12	209.3±199.52	229.76±114.86	56.97±33.43
180. мин	71.2±47.27	101.14±62.82	151.1±124.63	
HbA1c (%)	5.09±0.37	4.94±0.29	5.19±0.36	5.22±0.33

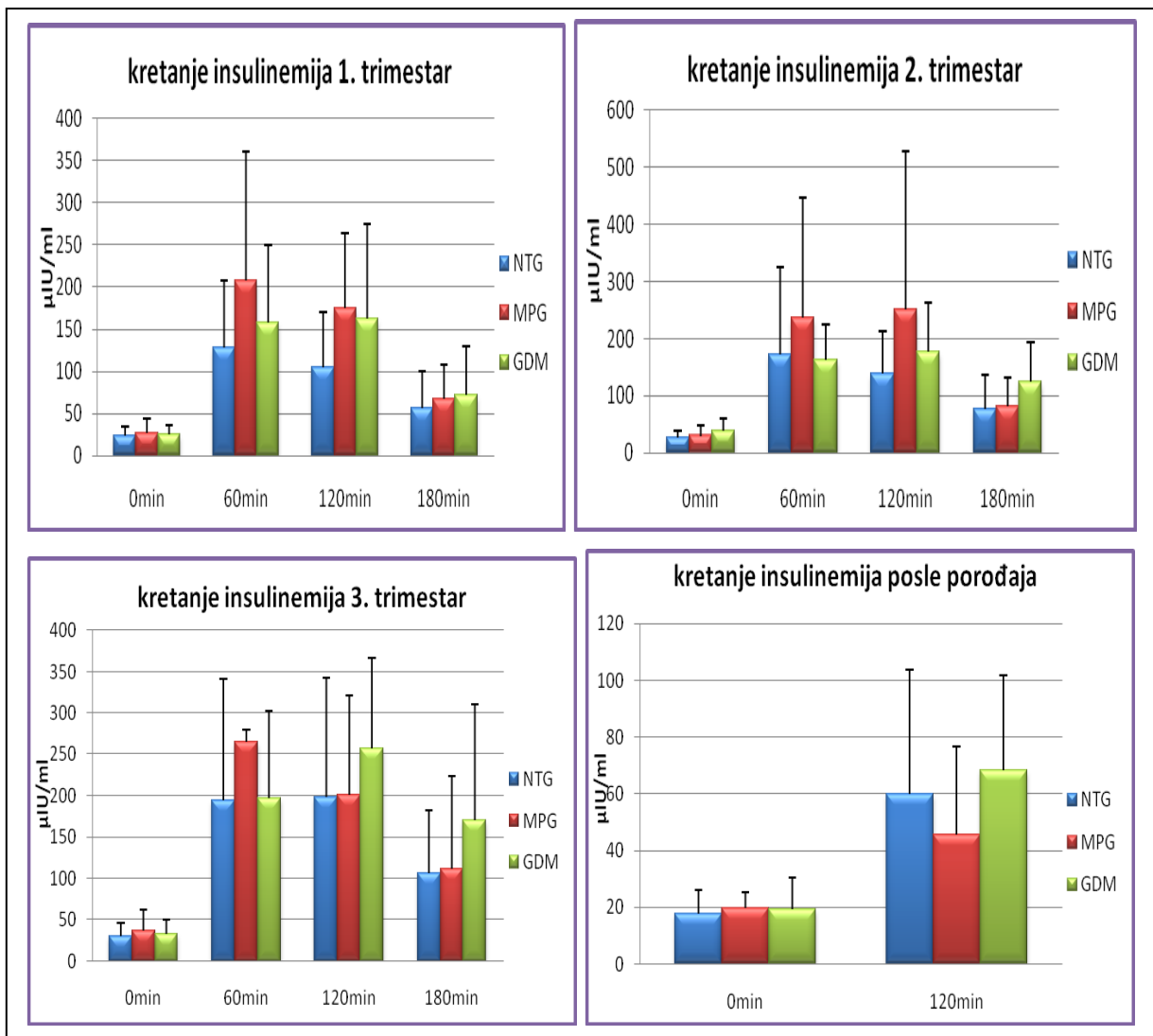


Слика 4.3. Кретање гликемија у ОГТТ-у током испитиваног периода у односу на толеранцију гликозе. (НТГ-нормална толеранција гликозе, МПГ-минимални поремећај гликорегулације, ГДМ-гестацијски дијабетес мелитус).

Показано је да је просечна вредност *HbA1c* у првом триместру највећа у групи ГДМ, док је током другог и трећег триместра, као и после порођаја највећа у МПГ, а нижа од ГДМ (Слика 4.4.).

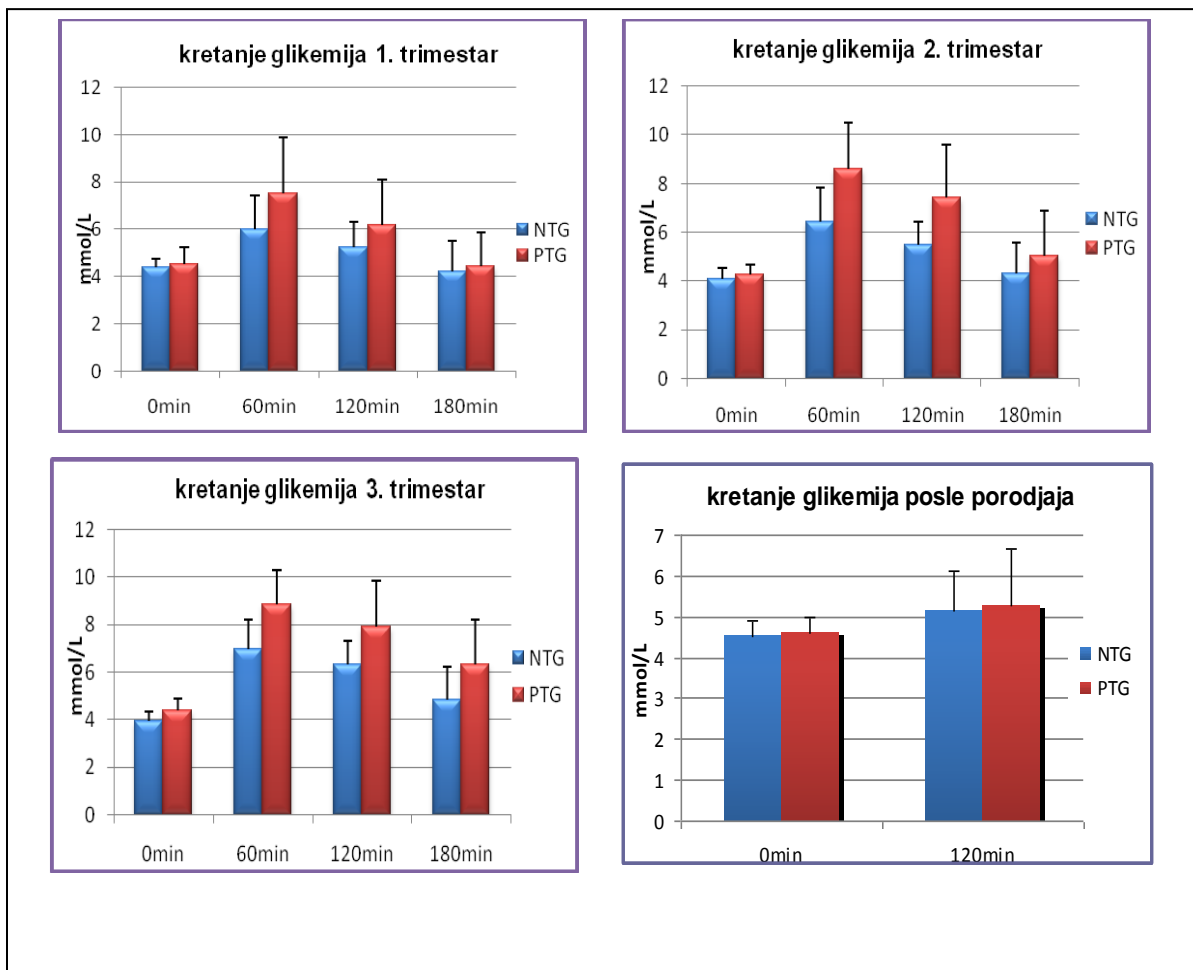


Слика 4.4. Кретање *HbA1c* током трудноће у односу на поремећај толеранције гликозе. (НТГ-нормална толеранција гликозе, МПГ-минимални поремећај гликорегулације, ГДМ-гестацијски дијабетес мелитус). Просечна вредност *HbA1c* у 1. триместру највећа у групи ГДМ, док је током 2. и 3. триместра, као и после порођаја највећа у МПГ, нижа од ГДМ

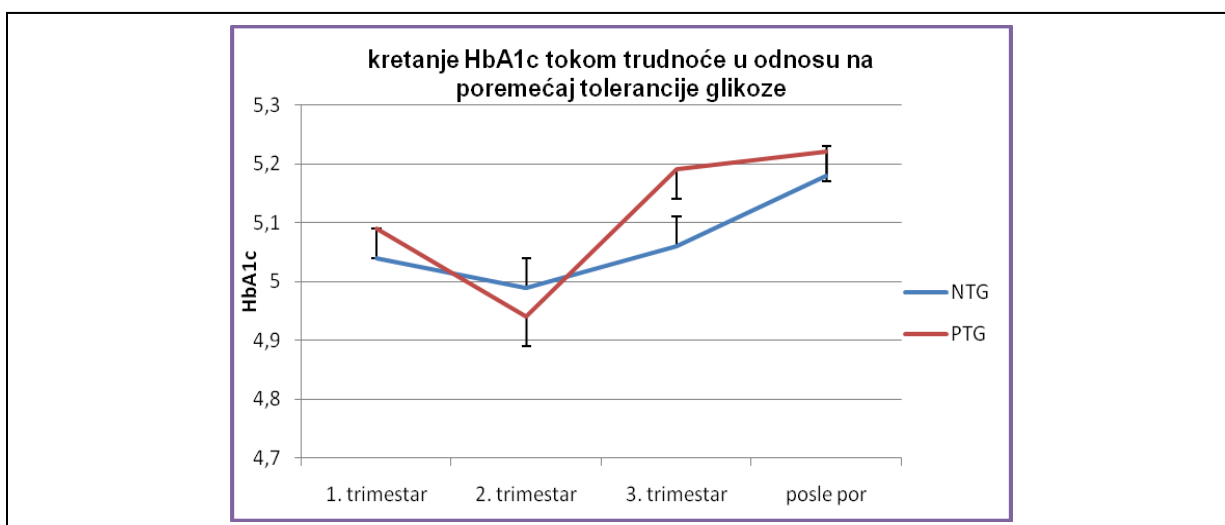


Слика 4.5. Кретање инсулинемија током трудноће у односу на поремећај толеранције гликозе. Просечна вредност инсулинемије је највећа у 1. и 2. триместру у групи са МПГ у 60. и 120. минуту, а у групи ГДМ у 120 минути, током 3. триместра највећа у 0 и 60. минути у групи МПГ, док је у 120. и 180. минути највећа у групи ГДМ. После порођаја је највећа у групи ГДМ у 120. минути

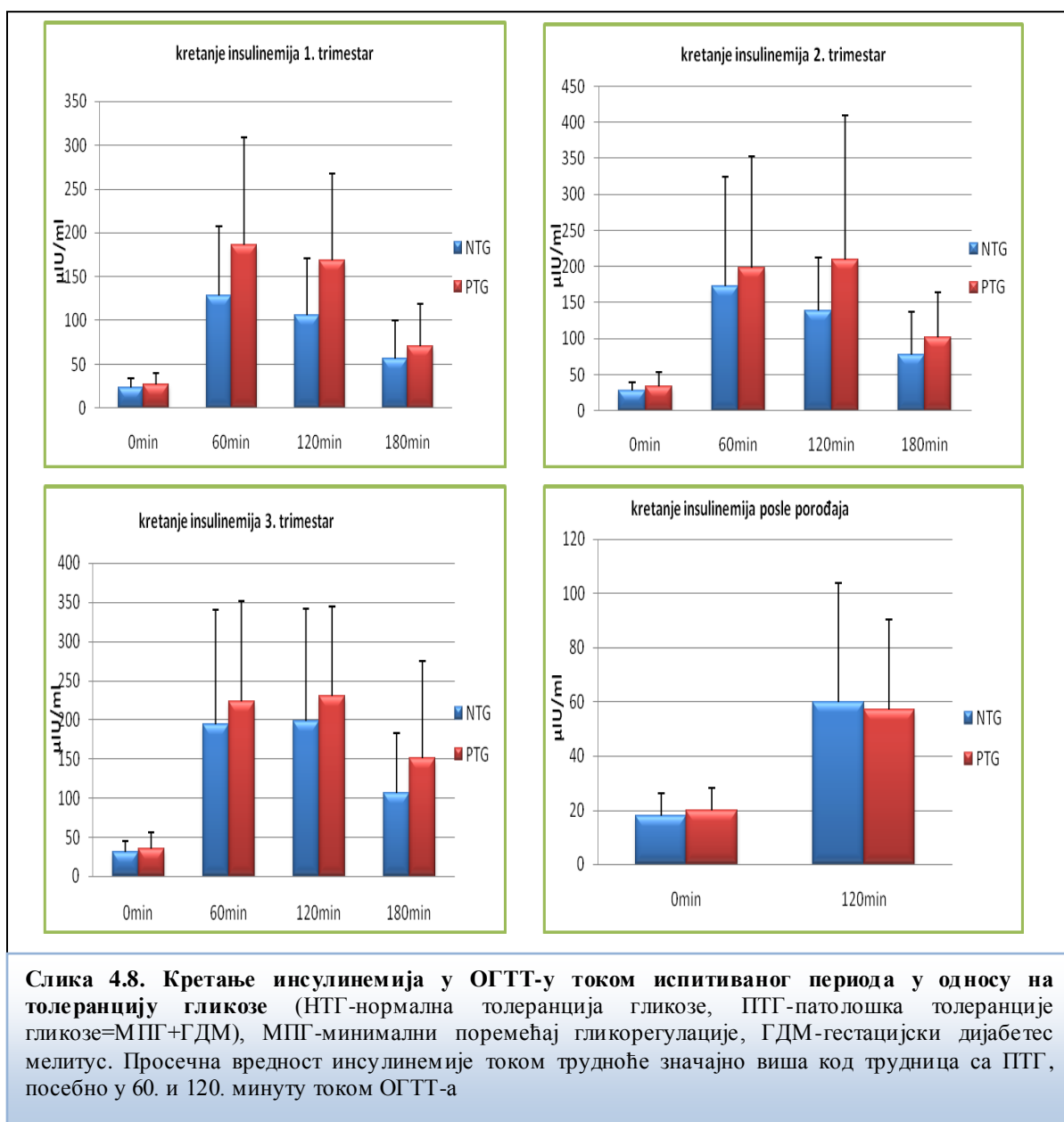
Показано је да је просечна вредност инсулинемије је највећа у првом и другом триместру у групи са МПГ у 60. и 120. минути, а у групи ГДМ у 120. минути, током трећег триместра највећа у 0. и 60. минути у групи МПГ, док је у 120. и 180. минути највећа у групи ГДМ. После порођаја, просечна вредност инсулинемије је највећа у групи ГДМ у 120. минути (Слика 4.5.).



Слика 4.6. Кретање гликемија у ОГТТ-у током испитиваног периода у односу на толеранцију гликозе (НТГ-нормална толеранција гликозе, ПТГ-патолошка толеранције гликозе=МПП+ГДМ), МПП -минимални поремећај гликорегулације, ГДМ-гестациски дијабетес мелитус



Слика 4.7. Кретање *HbA1c* током испитиваног периода у односу на толеранцију гликозе (НТГ-нормална толеранција гликозе, ПТГ-патолошка толеранције гликозе=МПП+ГДМ), МПП -минимални поремећај гликорегулације, ГДМ-гестациски дијабетес мелитус



Показано је да је просечна вредност инсулинемије током трудноће значајно виша код трудница са ПТГ (Слика 4.8).

Табела 13. Средње вредности *HbA1c* у односу на поремећај толеранције глукозе у испитиваном периоду

<i>HbA1c</i> (%) $X \pm SD$	1.триместар	2.триместар	3.триместар	После порођаја
НТГ	5.04±0.3	4.99±0.33	5.06±0.29	5.18±0.41
МПГ	5.0±0.37	5.13±0.4	5.4±0.39	5.34±0.28
ГДМ	5.19±0.36	4.87±0.3	5.1±0.27	5.14±0.37
укупно	5.06±0.32	4.99±0.34	5.1±0.32	5.19±0.39

Комбинованом анализом варијансе процењен је утицај времена и степена толеранције гликозе на вредност *HbA1c*. Постоји статистички значајан утицај времена на вредност *HbA1c* (Вилксов $\lambda=0,849$, мултиваријационо парцијално ета квадрат=0,151, $p=0,008$). Не постоји интеракција између фактора времена и фактора

толеранције гликозе (Вилковс $\lambda=0,879$, мултиваријационо парцијално ета квадрат=0,062, $p=0,152$). Засебан утицај толеранције гликозе је значајан ($\Phi=4,134$, мултиваријационо парцијално ета квадрат=0,059, $p=0,046$).

Постоје међугрупне разлике у поређењу вредности *HbA1c* између НТГ и МПГ (Вилковс $\lambda=0,842$, мултиваријационо парцијално ета квадрат=0,158, $p=0,011$), између НТГ и ГДМ (Вилковс $\lambda=0,856$, мултиваријационо парцијално ета квадрат=0,476, $p=0,018$), и поређењем МПГ и ПТГ (Вилковс $\lambda=0,524$, мултиваријационо парцијално ета квадрат=0,476, $p=0,025$).

4.2.4. Параметри ККС у испитиваном периоду

Табела 4.14. Средње вредности параметара ККС (n=77)

$X \pm SD$	1.триместар	2.триместар	3.триместар	После порођаја
Хемоглобин (g/L)	127.3±9.45	117.46±8.06	115.29±10.24	127.04±10.34
Еритроцити ($\times 10^{12}$)	4.1±0.29	3.69±0.29	3.67±0.31	4.28±0.49
Леукоцити ($\times 10^9$)	8.29±1.77	9.83±2.29	10.11±2.31	7.27±1.6
Тромбоцити ($\times 10^9$)	234.87±50.4	233.4±62.1	231.4±60.46	262.75±66.5

Једнофакторском анализом варијансе поновљених мерења упоређене су вредности леукоцита (*Le*) добијених у 4 времена: време 1, време 2, време 3 и време 4. Утврђен је значајан утицај времена, Вилковс $\lambda=0,302$, $\Phi=56,944$, $p<0,001$, мултиваријационо парцијално ета квадрат=0,698.

Постоје међугрупне разлике у вредности *Le* (током испитиваног периода), и то: *Le1* у односу на *Le2* ($p<0,001$), *Le1* у односу на *Le3* ($p<0,001$), *Le2* у односу на *Le4* ($p<0,001$), и *Le3* у односу на *Le4* ($p<0,001$), *Le1* у односу на *Le4* ($p<0,001$), али не постоји у поређењу *Le2* у односу на *Le3* ($p>0,05$).

Једнофакторском анализом варијансе поновљених мерења упоређене су вредности хемоглобина (*Hb*) добијених у 4 времена: време 1, време 2, време 3 и време 4. Утврђен је значајан утицај времена, Вилковс $\lambda=0,315$, $\Phi=53,644$, $p<0,001$, мултиваријационо парцијално ета квадрат=0,685.

Постоје међугрупне разлике у вредности *Hb* (током испитиваног периода), и то: *Hb1* у односу на *Hb2* ($p<0,001$), *Hb1* у односу на *Hb3* ($p<0,001$), *Hb2* у односу на *Hb4* ($p<0,001$), и *Hb3* у односу на *Hb* ($p<0,001$), али не постоји у поређењу *Hb2* у односу на *Hb3* ($p=0,293$) и *Hb1* у односу на *Hb4* ($p>0,05$).

Једнофакторском анализом варијансе поновљених мерења упоређене су вредности тромбоцита (*Tr*) добијених у 4 времена: време 1, време 2, време 3 и време 4. Утврђен је значајан утицај времена, Вилковс $\lambda=0,683$, $\Phi=11,639$, $p<0,001$, мултиваријационо парцијално ета квадрат=0,317.

Постоје међугрупне разлике у вредности *Tr* (током испитиваног периода), и то: *Tr2* у односу на *Tr4* ($p=0,001$), *Tr3* у односу на *Tr4* ($p<0,001$), *Tr1* у односу на *Tr4* ($p<0,001$), али не постоје у *Tr1* у односу на *Tr2* ($p>0,05$), *Tr1* у односу на *Tr3* ($p>0,05$), и *Tr2* у односу на *Tr3* ($p>0,05$).

Једнофакторском анализом варијансе поновљених мерења упоређене су вредности еритроцита (*Er*), добијених у 4 времена: време 1, време 2, време 3 и време 4. Утврђен је значајан утицај времена, Вилковс $\lambda=0,167$, $\Phi=122,968$, $p<0,001$, мултиваријационо парцијално ета квадрат=0,833.

Постоје међугрупне разлике у вредности *Er* (током испитиваног периода), и то: *Er1* у односу на *Er2* ($p<0,001$), *Er1* у односу на *Er3* ($p<0,001$), *Er2* у односу на *Er4* ($p<0,001$), и *Er3* у односу на *Er4* ($p<0,001$), *Er1* у односу на *Er4* ($p=0,003$), али не постоји у поређењу *Er2* у односу на *Er3* ($p>0,05$).

4.2.5. Биохемијски параметри у испитиваном периоду

Табела 4.15. Средње вредности биохемијских параметара (n=77)

$X \pm SD$	1.триместар	2.триместар	3.триместар	После порођаја
Протеини (g/L)	72.35±3.84	66.5±3.52	64.77±3.8	74.09±6.18
Албумини (g/L)	42.74±2.85	36.58±3.0	34.7±3.58	44.18±4.99
CRP (mg/L)	3.41±3.05	4.5±3.32	4.69±3.05	2.75±1.99
Уреа (mmol/L)	2.79±0.73	2.58±0.66	2.24±0.77	4.05±1.19
Креатинин($\mu\text{mol/L}$)	54.19±9.58	52.78±11.25	54.36±10.45	62.86±10.14
М. кис. ($\mu\text{mol/L}$)	182.34±35.12	198.9±44.24	222.59±49.54	257.14±44.46
SGOT (U/L)	17.73±5.53	19.1±6.1	19.37±5.45	22.95±7.37
SGPT (U/L)	17.28±9.1	17.58±10.84	15.95±6.74	27.17±16.39
Калијум (mmol/L)	3.95±0.31	3.83±0.28	3.87±0.27	4.1±0.26
Натријум (mmol/L)	137.43±2.82	137.0±2.19	137.2±2.2	139.3±2.1
Калцијум (mmol/L)	2.36±0.09	2.29±0.09	2.27±0.16	2.42±0.12

Једнофакторском анализом варијансе поновљених мерења упоређене су вредности протеина (П) добијених у 4 времена: време 1, време 2, време 3 и време 4. Утврђен је значајан утицај времена, Вилков ламбда=0,151, $\Phi=139,054$, $p<0,0005$, мултиваријационо парцијално ета квадрат=0,849.

Постоје међугрупне разлике у вредности П(током испитиваног периода), и то: П1 у односу на П2 ($p<0,001$), П1 у односу на П3 ($p<0,001$), П2 у односу на П4 ($p<0,001$), и П3 у односу на П4 ($p<0,001$), П2 у односу на П3 ($p<0,001$), али не постоји у поређењу П1 у односу на П4 ($p=0,131$).

Једнофакторском анализом варијансе поновљених мерења упоређене су вредности албумина (А) добијених у 4 времена: време 1, време 2, време 3 и време 4. Утврђен је значајан утицај времена, Вилков ламбда=0,118, $\Phi=184,167$, $p<0,001$, мултиваријационо парцијално ета квадрат=0,882.

Постоје међугрупне разлике у вредности А(током испитиваног периода), и то: А1 у односу на А2 ($p<0,001$), А1 у односу на А3 ($p<0,001$), А2 у односу на А4 ($p<0,001$), и А3 у односу на А4 ($p<0,001$), А2 у односу на А3 ($p<0,001$), али не постоји у поређењу А1 у односу на А4 ($p=0,13$).

Једнофакторском анализом варијансе поновљених мерења упоређене су вредности C-реактивног протеина (CRP) добијених у 4 времена: време 1, време 2, време 3 и време 4. Утврђен је значајан утицај времена, Вилков ламбда=0,853, $\Phi=4,267$, $p=0,008$, мултиваријационо парцијално ета квадрат=0,147.

Постоје међугрупне разлике у вредности CRP (током испитиваног периода), и то: CRP1 у односу на CRP2 ($p=0,021$), CRP1 у односу на CRP3 ($p=0,018$), али не постоји у поређењу CRP2 у односу на CRP4 ($p>0,05$), и CRP3 у односу на CRP4 ($p>0,05$), CRP2 у односу на CRP3 ($p>0,05$), CRP1 у односу на CRP4 ($p>0,05$).

Једнофакторском анализом варијансе поновљених мерења упоређене су вредности мокраћне киселине (МОК) добијених у 4 времена: време 1, време 2, време 3

и време 4. Утврђен је значајан утицај времена, Вилковска $\lambda=0,149$, $\Phi=140,686$, $p<0,001$, мултиваријационо парцијално ета квадрат=0,851.

Постоје међугрупне разлике у вредности МОК (током испитиваног периода), и то: МОК1 у односу на МОК2 ($p<0,001$), МОК1 у односу на МОК3 ($p<0,001$), МОК2 у односу на МОК4 ($p<0,001$), МОК3 у односу на МОК4 ($p<0,001$), МОК1 у односу на МОК 4 ($p<0,001$), и МОК2 у односу на МОК3 ($p<0,001$).

Једнофакторском анализом варијансе поновљених мерења упоређене су вредности *GOT* добијених у 4 времена: време 1, време 2, време 3 и време 4. Утврђен је значајан утицај времена, Вилковска $\lambda=0,737$, $\Phi=8,817$, $p<0,001$, мултиваријационо парцијално ета квадрат=0,263.

Постоје међугрупне разлике у вредности *GOT* (током испитиваног периода), и то: *GOT2* у односу на *GOT4* ($p=0,003$), *GOT3* у односу на *GOT4* ($p=0,001$), *GOT1* у односу на *GOT4* ($p<0,001$), али не постоје у *GOT1* у односу на *GOT2* ($p=0,815$), *GOT1* у односу на *GOT3* ($p=0,386$), и *GOT2* у односу на *GOT3* ($p>0,05$).

Једнофакторском анализом варијансе поновљених мерења упоређене су вредности *GPT* добијених у 4 времена: време 1, време 2, време 3 и време 4. Утврђен је значајан утицај времена, Вилковска $\lambda=0,668$, $\Phi=12,257$, $p<0,001$, мултиваријационо парцијално ета квадрат=0,332.

Постоје међугрупне разлике у вредности *GPT* (током испитиваног периода), и то: *GPT2* у односу на *GPT4* ($p<0,001$), *GPT3* у односу на *GPT4* ($p<0,001$), *GPT1* у односу на *GPT4* ($p<0,001$), али не постоје у *GPT1* у односу на *GPT2* ($p>0,05$), *GPT1* у односу на *GPT3* ($p>0,05$), и *GPT2* у односу на *GPT3* ($p>0,05$).

Једнофакторском анализом варијансе поновљених мерења упоређене су вредности калијума (К) добијених у 4 времена: време 1, време 2, време 3 и време 4. Утврђен је значајан утицај времена, Вилковска $\lambda=0,607$, $\Phi=15,947$, $p<0,001$, мултиваријационо парцијално ета квадрат=0,393.

Постоје међугрупне разлике у вредности калијума(К) (током испитиваног периода), и то: К1 у односу на К2 ($p=0,014$), К1 у односу на К4 ($p=0,007$), К2 у односу на К4 ($p<0,001$), и К3 у односу на К4 ($p<0,001$), али не постоји у поређењу К2 у односу на К3 ($p>0,05$) и К1 у односу на К3 ($p=0,617$).

Једнофакторском анализом варијансе поновљених мерења упоређене су вредности натријума (*Na*) добијених у 4 времена: време 1, време 2, време 3 и време 4. Утврђен је значајан утицај времена, Вилковска $\lambda=0,605$, $\Phi=16,093$, $p<0,001$, мултиваријационо парцијално ета квадрат=0,395.

Постоје међугрупне разлике у вредности натријума(*Na*) (током испитиваног периода), и то: *Na2* у односу на *Na4* ($p<0,001$), *Na3* у односу на *Na4* ($p<0,001$), *Na1* у односу на *Na4* ($p<0,001$), али не постоје у *Na1* у односу на *Na2* ($p>0,05$), *Na1* у односу на *Na3* ($p>0,05$), и *Na2* у односу на *Na3* ($p>0,05$).

Једнофакторском анализом варијансе поновљених мерења упоређене су вредности калцијума (*Ca*) добијених у 4 времена: време 1, време 2, време 3 и време 4. Утврђен је значајан утицај времена, Вилковска $\lambda=0,369$, $\Phi=42,13$, $p<0,001$, мултиваријационо парцијално ета квадрат=0,631.

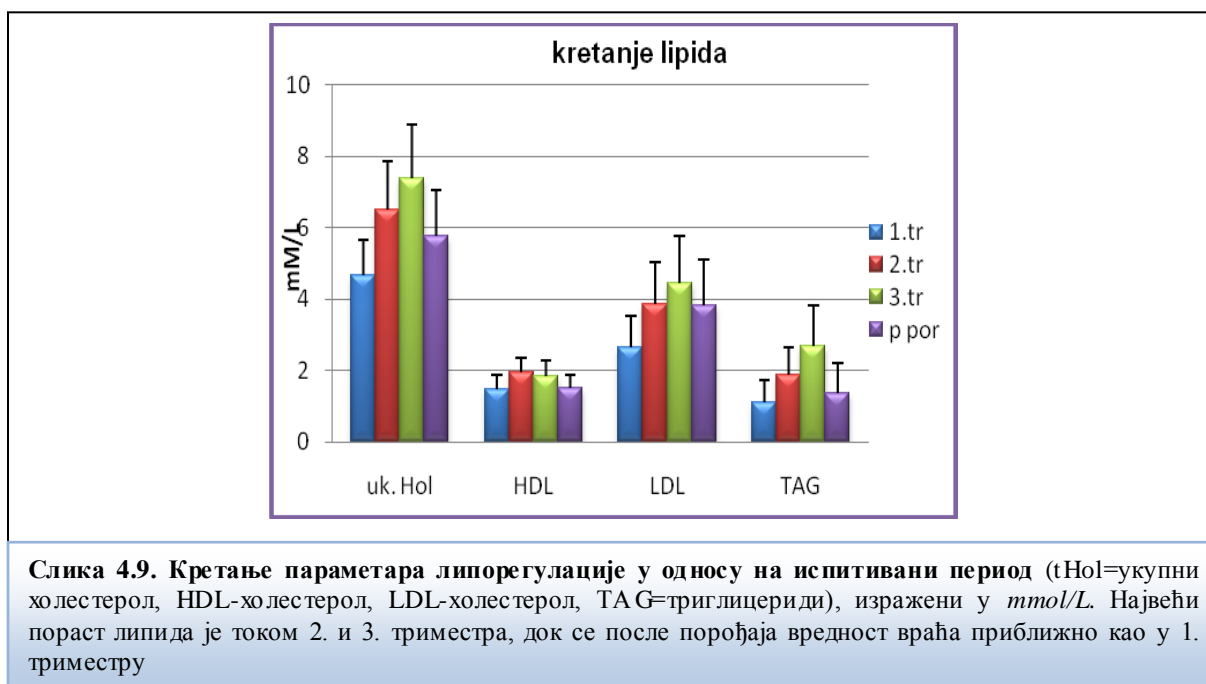
Постоје међугрупне разлике у вредности калцијума(*Ca*) (током испитиваног периода), и то: *Ca1* у односу на *Ca2* ($p<0,001$), *Ca1* у односу на *Ca3* ($p<0,001$), *Ca2* у односу на *Ca4* ($p<0,001$), и *Ca3* у односу на *Ca4* ($p<0,001$), *Ca1* у односу на *Ca4* ($p=0,001$), али не постоји у поређењу *Ca2* у односу на *Ca3* ($p>0,05$).

4.2.6. Анализа параметара липорегулације током испитиваног периода

Табела 4.16. Средње вредности параметара липорегулације (n=77)

$X \pm SD$ (95%CI)	1.триместар	2.триместар	3.триместар	После порођаја
<i>tHol</i> (mmol/L)	4.69±0.96 (4.42-4.86)	6.52±1.35 (6.22-6.83)	7.37±1.54 (7.02-7.72)	5.76±1.28 (5.46-6.05)
HDL - холестерол (mmol/L)	1.49±0.39 (1.4-1.58)	1.92±0.41 (1.83-2.01)	1.83±0.45 (1.73-1.93)	1.51±0.39 (1.42-1.59)
LDL - холестерол (mmol/L)	2.67±0.85 (2.48-2.86)	3.87±1.17 (3.61-4.14)	4.44±1.34 (4.13-4.74)	3.84±1.26 (3.55-4.13)
Триглицериди (mmol/L)	1.12±0.63 (0.97-1.26)	1.88±0.78 (1.71-2.06)	2.68±1.13 (2.42-2.93)	1.37±0.84 (1.18-1.65)

Показано је да како напредује трудноћа, вредност параметара гликорегулације расте, посебно укупног холестерола и триглицерида. Највећи пораст показан је у 3. триместру трудноће (Слика 4.9.). Просечне вредности приказане су у Табели 4.16.



Слика 4.9. Кретање параметара липорегулације у односу на испитивани период (*tHol*=укупни холестерол, HDL-холестерол, LDL-холестерол, TAG=триглицериди), изражени у mmol/L. Највећи пораст липида је током 2. и 3. триместра, док се после порођаја вредност враћа приближно као у 1. триместру

Једнофакторском анализом варијансе поновљених мерења упоређене су вредности укупног холестерола (*tHol*) добијених у 4 времена: време 1, време 2, време 3 и време 4. Утврђен је значајан утицај времена, Вилков ламбда=0,148, $\Phi=140,624$, $p<0,001$, мултиваријацино парцијално ета квадрат=0,702.

Постоје међугрупне разлике у вредности укупног холестерола (током испитиваног периода), и то: *tHol1* у односу на *tHol2* ($p<0,001$), *tHol1* у односу на *tHol3* ($p<0,001$), *tHol2* у односу на *tHol4* ($p<0,001$), *tHol3* у односу на *tHol4* ($p<0,001$), *tHol1* у односу на *tHol4* ($p<0,001$), и *tHol2* у односу на *tHol3* ($p<0,001$).

Једнофакторском анализом варијансе поновљених мерења упоређене су вредности триглицерида (*TAG*) добијених у 4 времена: време 1, време 2, време 3 и време 4. Утврђен је значајан утицај времена, Вилков ламбда=0,331, $\Phi=49,255$, $p<0,001$, мултиваријационо парцијално ета квадрат=0,669.

Постоје међугрупне разлике у вредности триглицерида (током испитиваног периода), и то: *TAG1* у односу на *TAG2* ($p < 0,001$), *TAG1* у односу на *TAG3* ($p < 0,001$), *TAG2* у односу на *TAG4* ($p < 0,001$), *TAG3* у односу на *TAG4* ($p < 0,001$), и *TAG2* у односу на *TAG3* ($p < 0,001$), али не постоји у поређењу *TAG1* у односу на *TAG4* ($p = 0,155$).

Једнофакторском анализом варијансе поновљених мерења упоређене су вредности *HDL*-холестерола (*HDL*) добијених у 4 времена: време 1, време 2, време 3 и време 4. Утврђен је значајан утицај времена, Вилков ламбда=0,332, $\Phi=48,966$, $p < 0,0005$, мултиваријационо парцијално ета квадрат=0,668.

Постоје међугрупне разлике у вредности *HDL* (током испитиваног периода), и то: *HDL1* у односу на *HDL2* ($p < 0,001$), *HDL1* у односу на *HDL3* ($p < 0,001$), *HDL2* у односу на *HDL4* ($p < 0,001$), и *HDL3* у односу на *HDL4* ($p < 0,001$), али не постоји у поређењу *HDL2* у односу на *HDL3* ($p = 0,227$), *HDL1* у односу на *HDL4* ($p > 0,05$).

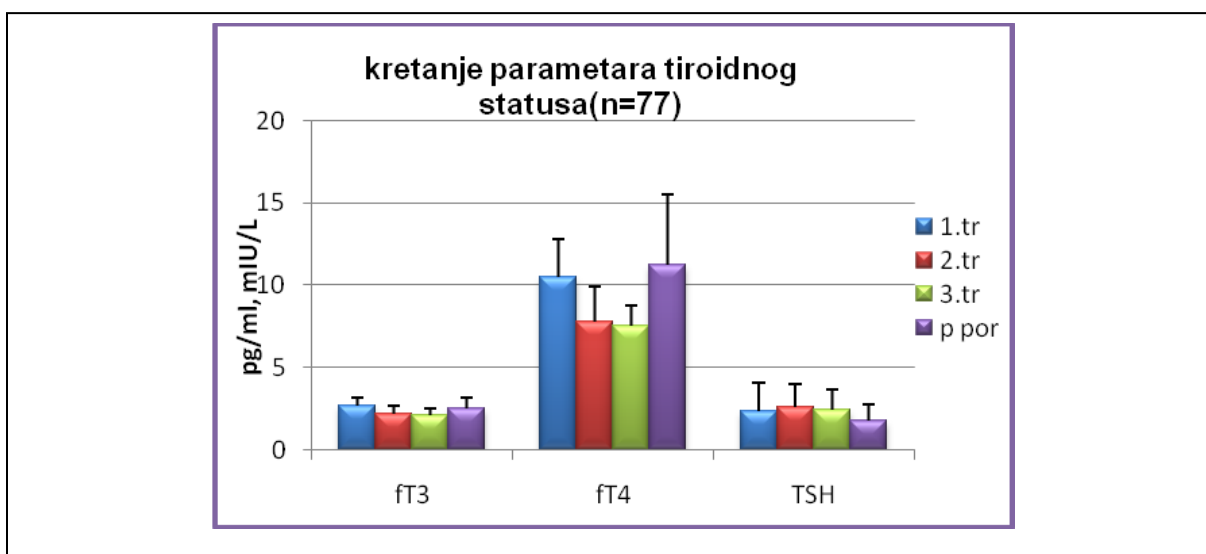
Једнофакторском анализом варијансе поновљених мерења упоређене су вредности *LDL*-холестерола (*LDL*) добијених у 4 времена: време 1, време 2, време 3 и време 4. Утврђен је значајан утицај времена, Вилков ламбда=0,255, $\Phi=71,049$, $p < 0,001$, мултиваријационо парцијално ета квадрат=0,749.

Постоје међугрупне разлике у вредности *LDL* (током испитиваног периода), и то: *LDL1* у односу на *LDL2* ($p < 0,001$), *LDL1* у односу на *LDL3* ($p < 0,001$), *LDL1* у односу на *LDL4* ($p < 0,001$), и *LDL3* у односу на *LDL4* ($p = 0,001$), *LDL2* у односу на *LDL3* ($p < 0,001$), али не постоји у поређењу *LDL2* у односу на *LDL4* ($p > 0,05$).

4.2.7. Анализа параметара тироидног статуса током испитиваног периода

Табела 4.17. Средње вредности параметара тироидног статуса (n=77)

$X \pm SD$	1.триместар	2.триместар	3.триместар	После порођаја
<i>fT3</i> (pg/mL)	2.69±0.46	2.22±0,48	2.11±0.41	2.53±0.63
<i>fT4</i> (pg/mL)	10.46±2.31	7.76±2.16	7.52±1.28	11.23±4.27
<i>TSH</i> (mIU/L)	2.38±1.69	2.57±1.39	2.43±1.27	1.79±1.01
<i>TPO At</i> (U/ml)	615.11±1925.38	391.64±746.26	359.5±1525.6	474.76±1762.4
<i>TGAt</i> (IU/ml)	77.25±181.09	63.83±200.2	52.67±195.69	87.99±252.0.63
Калцитонин(pg/ml)	0.76±1.72	0.48±0.92	0.43±0.91	0.94±1.92



Слика 4.10. Кретање параметара тироидног статуса током испитиваног периода (fT3, fT4, TSH). fT3 и fT4 изражавани су у pg/mL, TSH изражаван у mIU/L

Једнофакторском анализом варијансе поновљених мерења упоређене су вредности *fT3* добијених у 4 времена: време 1, време 2, време 3 и време 4. Утврђен је значајан утицај времена, Вилков ламбда=0,489, $\Phi=25,733$, $p<0,001$, мултиваријационо парцијално ета квадрат=0,511.

Постоје међугрупне разлике у вредности *fT3* (током испитиваног периода), и то: *fT31* у односу на *fT32* ($p<0,001$), *fT31* у односу на *fT33* ($p<0,001$), *fT32* у односу на *fT34* ($p=0,003$), и *fT33* у односу на *fT34* ($p<0,001$), али не постоји у поређењу *fT32* у односу на *fT33* ($p=0,73$) и *fT31* у односу на *fT34* ($p=0,292$).

Једнофакторском анализом варијансе поновљених мерења упоређене су вредности *fT4* добијених у 4 времена: време 1, време 2, време 3 и време 4. Утврђен је значајан утицај времена, Вилков ламбда=0,369, $\Phi=42,194$, $p<0,001$, мултиваријационо парцијално ета квадрат=0,631.

Постоје међугрупне разлике у вредности *fT4* (током испитиваног периода), и то: *fT41* у односу на *fT42* ($p<0,0005$), *fT41* у односу на *fT43* ($p<0,001$), *fT42* у односу на *fT44* ($p<0,001$), и *fT43* у односу на *fT44* ($p<0,001$), али не постоји у поређењу *fT42* у односу на *fT43* ($p>0,05$) и *fT41* у односу на *fT44* ($p=0,886$).

Једнофакторском анализом варијансе поновљених мерења упоређене су вредности *TSH* добијених у 4 времена: време 1, време 2, време 3 и време 4. Утврђен је значајан утицај времена, Вилковс $\lambda=0,695$, $\Phi=10,832$, $p<0,001$, мултиваријационо парцијално ета квадрат=0,305.

Постоје међугрупне разлике у вредности *TSH* (током испитиваног периода), и то: *TSH2* у односу на *TSH4* ($p=0,001$), *TSH3* у односу на *TSH4* ($p<0,001$), *TSH1* у односу на *TSH4* ($p=0,026$), али не постоје у *TSH1* у односу на *TSH2* ($p>0,05$), *TSH1* у односу на *TSH3* ($p>0,05$), и *TSH2* у односу на *TSH3* ($p>0,05$).

Једнофакторском анализом варијансе поновљених мерења упоређене су вредности *TPOAt* добијених у 4 времена: време 1, време 2, време 3 и време 4. Утврђен је значајан утицај времена, Вилковс $\lambda=0,867$, $\Phi=3,773$, $p=0,014$, мултиваријационо парцијално ета квадрат=0,133.

Постоје међугрупне разлике у вредности *TPOAt* (током испитиваног периода), и то: *TPOAt1* у односу на *TPOAt3* ($p=0,015$), *TPOAt1* у односу на *TPOAt4* ($p=0,032$), *TPOAt3* у односу на *TPOAt4* ($p=0,47$), али не постоје у *TPOAt1* у односу на *TPOAt2* ($p=0,053$), *TPOAt2* у односу на *TPOAt3* ($p=0,996$), и *TPOAt2* у односу на *TPOAt4* ($p>0,05$).

Једнофакторском анализом варијансе поновљених мерења упоређене су вредности *TGAt* добијених у 4 времена: време 1, време 2, време 3 и време 4. Утврђен је значајан утицај времена, Вилковс $\lambda=0,923$, $\Phi=2,05$, $p=0,114$, мултиваријационо парцијално ета квадрат=0,077.

Постоје међугрупне разлике у вредности *TGAt* (током испитиваног периода), и то: *TGAt3* у односу на *TGAt4* ($p=0,144$), али не постоје у *TGAt1* у односу на *TGAt2* ($p>0,05$), *TGAt1* у односу на *TGAt3* ($p=0,7$), *TGAt2* у односу на *TGAt3* ($p>0,05$), *TGAt2* у односу на *TGAt4* ($p>0,05$), и *TGAt2* у односу на *TGAt4* ($p>0,05$).

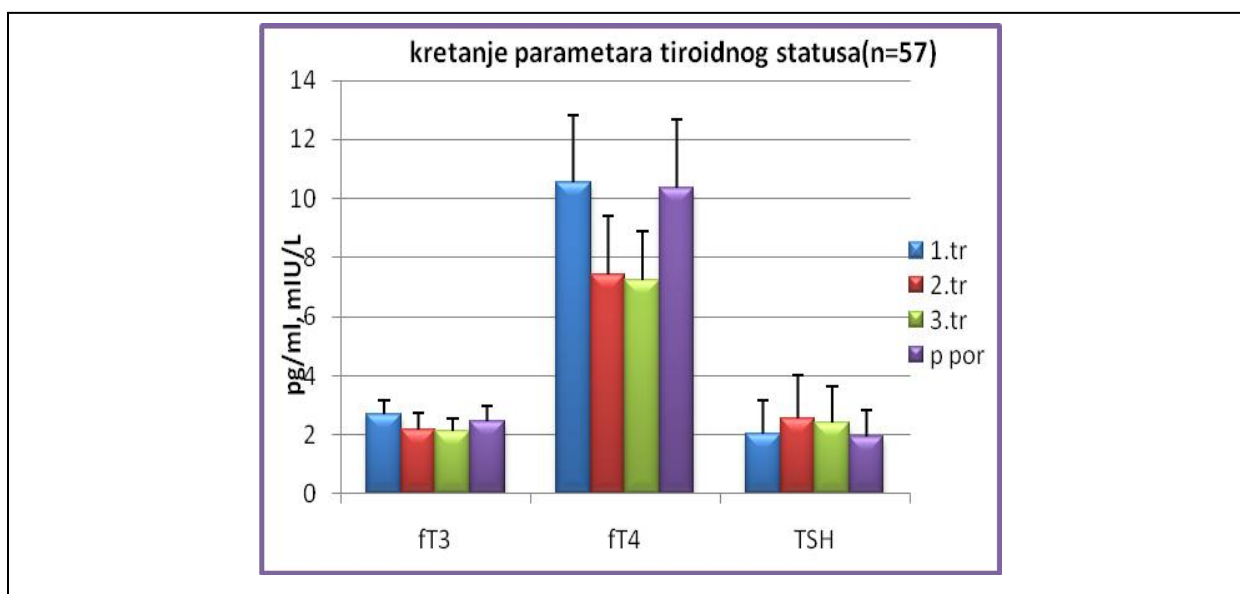
Једнофакторском анализом варијансе поновљених мерења упоређене су вредности калцитонина (*CT*) добијених у 4 времена: време 1, време 2, време 3 и време 4. Утврђен је значајан утицај времена, Вилковс $\lambda=0,94$, $\Phi=1,558$, $p=0,207$, мултиваријационо парцијално ета квадрат=0,06.

Не постоје међугрупне разлике у вредности *CT* (током испитиваног периода), и то: *CT1* у односу на *CT2* ($p>0,05$), *CT1* у односу на *CT3* ($p>0,05$), *CT1* у односу на *CT4* у односу на *CT4* ($p>0,05$), и *CT2* у односу на *CT3* ($p>0,05$), *CT2* у односу на *CT4* ($p=0,363$), *CT3* у односу на *CT4* ($p=0,263$).

4.3. Анализа испитиване популације без присуства АИТБ (57 испитаница)

Табела 4.18. Средње вредности параметара тироидног статуса (n=57)

$X \pm SD$ (95%CI)	1.триместар	2.триместар	3.триместар	После порођаја
<i>fT3</i> (pg/mL)	2.71±0.47 (2.59-2.84)	2.19±0.53 (2.06-2.34)	2.13±0.43 (2.0-2.24)	2.47±0.52 (2.35-2.63)
<i>fT4</i> (pg/mL)	10.55±2.27 (9.94-11.15)	7.43±1.97 (6.9-7.95)	7.22±1.67 (6.78-7.66)	10.38±2.32 (9.77-10.99)
<i>TSH</i> (mIU/L)	2.04±1.11 (1.74-2.33)	2.56±1.44 (2.18-2.94)	2.43±1.19 (2.12-2.75)	1.93±0.92 (1.7-2.2)
<i>TG At</i> (IU/ml)	35.82±133.38 (6.4-71.2)	34.79±132.11 (27.6-69.8)	38.8±185.02 (10.3-87.9)	61.15±247.08 (5.8-126.3)
Калцитонин (pg/ml)	0.81±1.63 (0.38-1.24)	0.56±1.03 (0.29-0.84)	0.48±1.01 (0.22-0.75)	0.96±1.85 (0.44-1.24)



Слика 4.11. Кретање параметара тироидног статуса током испитиваног периода код испитиване популације без присуства аутоимуне тироидне болести. *fT3* и *fT4* изражавани су у *pg/mL*, *TSH* изражаван у *mIU/L*. Како трудноћа напредује, вредност *fT4* опада у 2. и 3. триместру, да би се после порођаја вратила на вредност приближно оној у 1. триместру (на почетку трудноће). Како трудноћа напредује расте вредност *TSH*, да би се после трудноће вратила на вредност приближно оној у 1. триместру (на почетку трудноће).

Показано је у популацији испитаница без аутоимунске тироидне болести да како трудноћа напредује, вредност *fT4* опада другом и трећем триместру, да би се после порођаја вратила на вредност приближно оној у првом триместру (на почетку трудноће). Показано је да како трудноћа напредује расте вредност *TSH*, да би се после трудноће вратила на вредност приближно оној у првом триместру (на почетку трудноће), Табела 4.18., Слика 4.11).

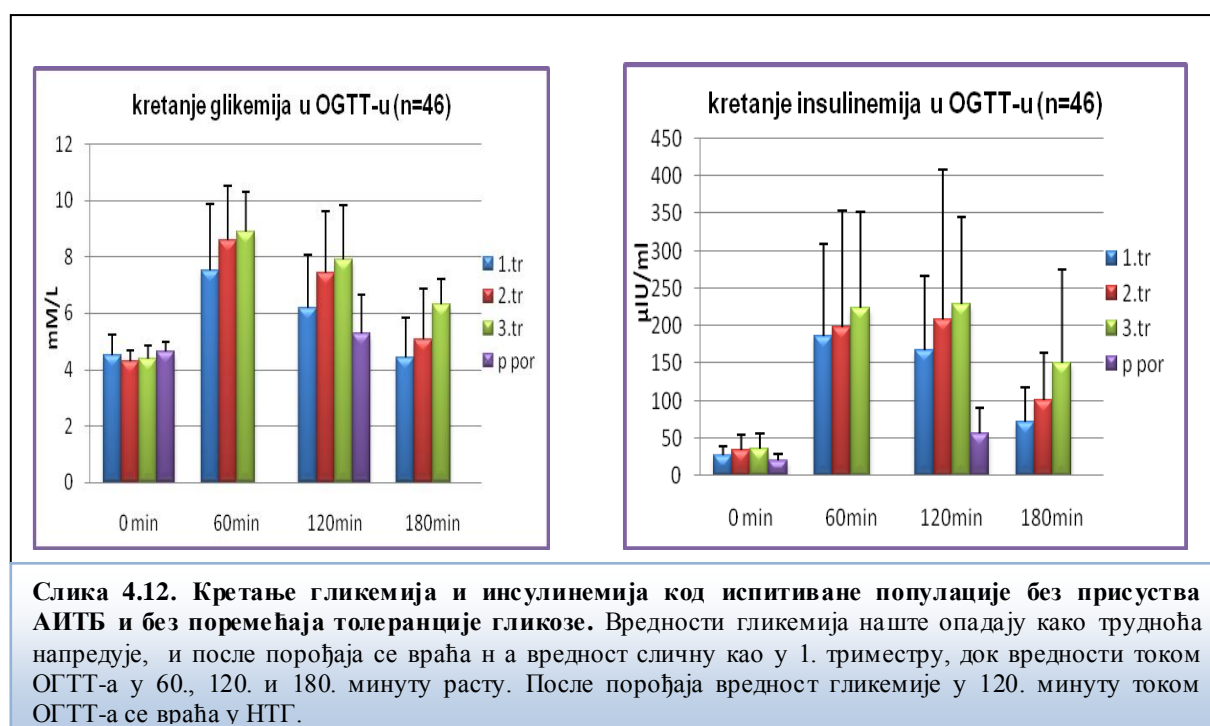
4.4. Анализа испитиване популације без присуства АИТБ и без поремећаја толеранције гликозе (46 испитаница)

4.4.1. Параметри гликорегулације током испитиваног периода

Табела 4.19. Средње вредности гликемија и инсулинемија током ОГТТ-а(н=46)

Гликемија (<i>mmol/L</i>) <i>X±SD (95%CI)</i>	1.триместар	2.триместар	3.триместар	После порођаја
0. мин	4.39±0.39 (4.27-4.51)	4.08±0.48 (3.94-4.23)	3.9±0.47 (3.76-4.04)	4.55±0.4 (4.43-4.67)
60. мин	5.78±1.48 (5.34-6.21)	6.47±1.52 (6.02-6.92)	7.1±1.33 (6.7-7.49)	
120. мин	5.08±1.04 (4.77-5.39)	5.41±1.18 (5.06-5.77)	6.38±1.11 (6.05-6.71)	5.16±1.0 (4.86-5.46)
180. мин	4.04±1.23 (3.68-4.41)	4.25±1.18 (3.9-4.6)	4.7±1.33 (4.31-5.1)	
Инсулинемија(μIU/ml)				
0. мин	22.68±10.15 (19.67-25.69)	27.7±11.45 (24.3-31.1)	31.69±15.81 (26.99-36.38)	17.68±8.29 (15.22-20.15)
60. мин	120.06±69.29 (99.48-140.6)	170.56±146.43 (127.1-214.0)	210.62±156.49 (164.1-257.1)	
120. мин	97.93±42.18 (85.4-110.4)	136.15±73.9 (114.2-158.1)	206.18±156.95 (159.57-252.8)	54.76±8.29 (41.88-67.64)
180. мин	48.36±32.59 (38.68-58.05)	70.76±48.08 (56.48-85.04)	104.82±80.75 (80.84-128.8)	

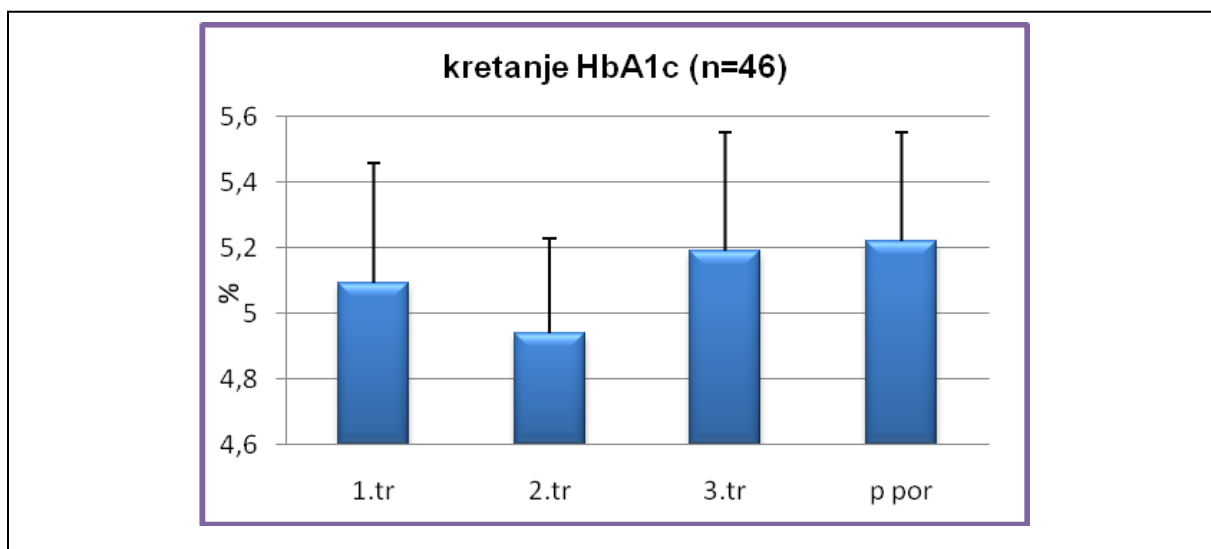
Показано је да гликемија наше опада како трудноћа напредује, да би се после порођаја вратила на вредност као пре трудноће. Током теста оптерећења гликемија у 60., 120. и 180. минути расте како напредује трудноћа (Табела 4.19., Слика 4.121).



Средње вредности *HbA1c* у испитиваном периоду

Табела 4.20. Средња вредност *HbA1c* током трудноће (n=46)

<i>HbA1c</i> (%)	1.триместар	2.триместар	3.триместар	После порођаја
<i>X±SD</i>	5.05±0.28	5.03±0.37	5.08±0.13	5.22±0.43
(95%CI)	(4.97-5.14)	(4.92-5.14)	(4.98-5.17)	(5.09-5.34)



Слика 4.13. Кретање *HbA1c* код испитиване популације без присуства АИТБ и без поремећаја толеранције гликозе. Просечна вредност *HbA1c* у 2. триместру иницијално опада у односу на 1. триместар, а затим расте како напредује трудноћа.

Табела 4.21. Опсег вредности у испитиваној популацији за кретање гликемија током ОГТТ-а

Гликемија (mmol/L) (min-max)	1.триместар	2.триместар	3.триместар	После порођаја
0. мин	4.0-4.78	3.6-4.56	3.43-4.37	4.15-4.95
60. мин	4.3-7.26	4.95-7.99	5.77-8.43	
120. мин	4.04-6.12	4.23-6.59	5.27-7.49	4.16-6.16
180. мин	2.81-5.27	3.07-5.43	3.37-6.03	

4.4.2. Анализа параметара ККС у испитиваном периоду

Табела 4.22. Средње вредности параметара ККС (n=46)

$X \pm SD$ (95%CI)	1.триместар	2.триместар	3.триместар	После порођаја
Хемоглобин (g/L)	126.1±10.42 (123.0-129.2)	117.89±7.87 (115.5-120.2)	114.1±10.1 (111.1-117.1)	126.3±11.06 (123.0-129.6)
Еритроцити ($\times 10^{12}$)	4.06±0.31 (3.97-4.15)	3.69±0.28 (3.6-3.77)	3.63±0.32 (3.53-3.73)	4.25±0.51 (4.1-4.4)
Леукоцити ($\times 10^9$)	8.16±1.69 (7.6-8.67)	9.52±2.34 (8.83-10.22)	9.96±2.39 (9.65-10.67)	7.2±1.47 (6.76-7.64)
Тромбоцити ($\times 10^9$)	237.7±57.1 (220.7-254.7)	235.0±65.4 (215.6-254.5)	228.5±61.19 (210.4-246.7)	264.2±72.8 (242.6-285.9)

4.4.3 Анализа биохемијских параметара у испитиваном периоду

Табела 4.23. Средње вредности биохемијских параметара (n=46)

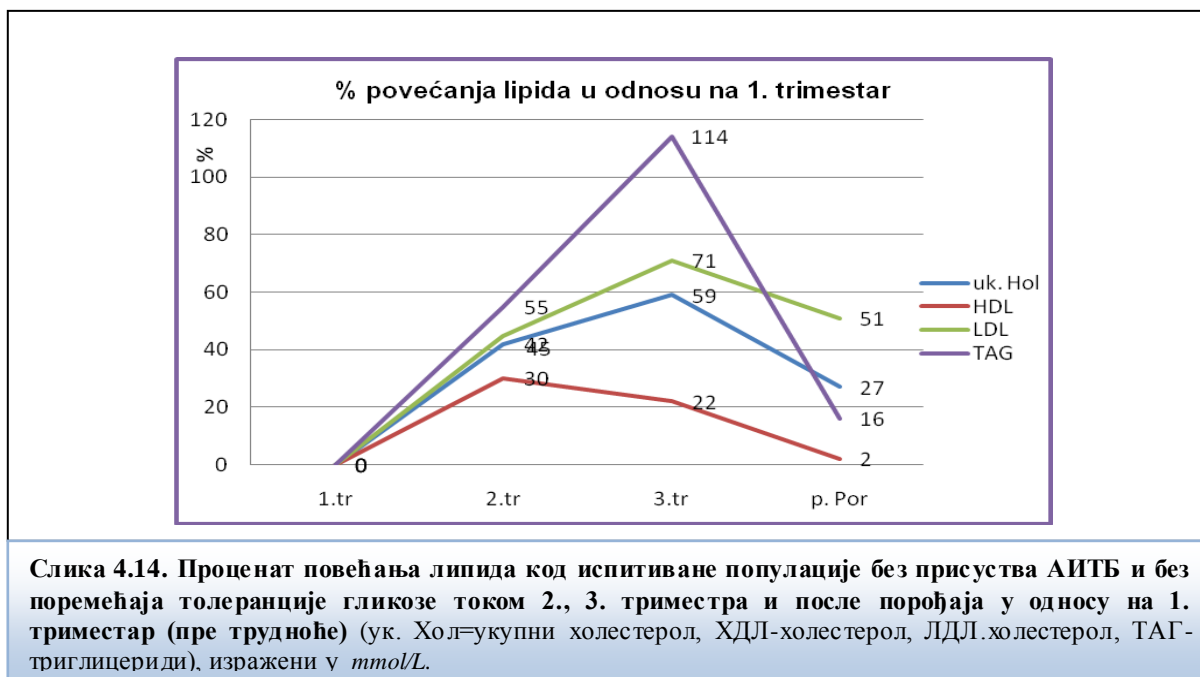
$X \pm SD$ (95%CI)	1.триместар	2.триместар	3.триместар	После порођаја
Протеини (g/L)	72.17±3.92 (71.0-73.3)	66.13±3.41 (65.1-67.14)	64.65±3.81 (63.52-65.78)	73.87±6.79 (71.85-75.88)
Албумини (g/L)	42.87±2.67 (42.07-43.66)	36.59±3.17 (35.65-37.53)	34.35±3.64 (33.27-35.43)	43.83±5.8 (42.1-45.55)
CRP (mg/L)	3.43±3.09 (2.51-4.35)	4.59±3.67 (3.5-5.68)	4.47±2.82 (3.63-5.31)	2.71±2.12 (2.08-3.34)
Уреа (mmol/L)	2.87±0.75 (2.65-3.09)	2.63±0.67 (2.43-2.83)	2.31±0.89 (2.04-2.57)	4.08±1.23 (3.72-4.44)
Креатинин ($\mu\text{mol/L}$)	54.76±9.03 (52.08-57.44)	53.52±12.32 (49.86-57.18)	54.85±11.41 (51.46-58.24)	63.48±11.08 (60.19-66.77)
М. киселина ($\mu\text{mol/L}$)	184.74±39.47 (173-196.46)	196.67±50.7 (181.6-211.7)	227.56±54.25 (211.45-243.68)	260.48±46.98 (246.53-274.43)
SGOT (U/L)	18.43±6.44 (16.52-20.35)	18.1±5.25 (16.59-19.7)	20.1±5.99 (18.35-21.9)	23.6±8.11 (21.19-26.02)
SGPT (U/L)	17.13±9.44 (14.33-19.93)	15.74±6.29 (13.87-17.6)	16.24±7.98 (13.87-18.6)	27.74±19.19 (22.04-33.44)
Калијум (mmol/L)	3.96±0.34 (3.86-4.06)	3.84±0.28 (3.76-3.94)	3.85±0.29 (3.76-3.94)	4.09±0.27 (4.01-4.17)
Натријум (mmol/L)	137.39±3.27 (136.4-138.4)	137.5±2.28 (136.8-138.2)	136.9±0.24 (136.2-137.6)	138.9±1.29 (138.5-139.25)
Калцијум (mmol/L)	2.36±0.09 (2.34-2.39)	2.28±0.09 (2.25-2.3)	2.28±0.08 (2.26-2.31)	2.42±0.12 (2.32-2.46)

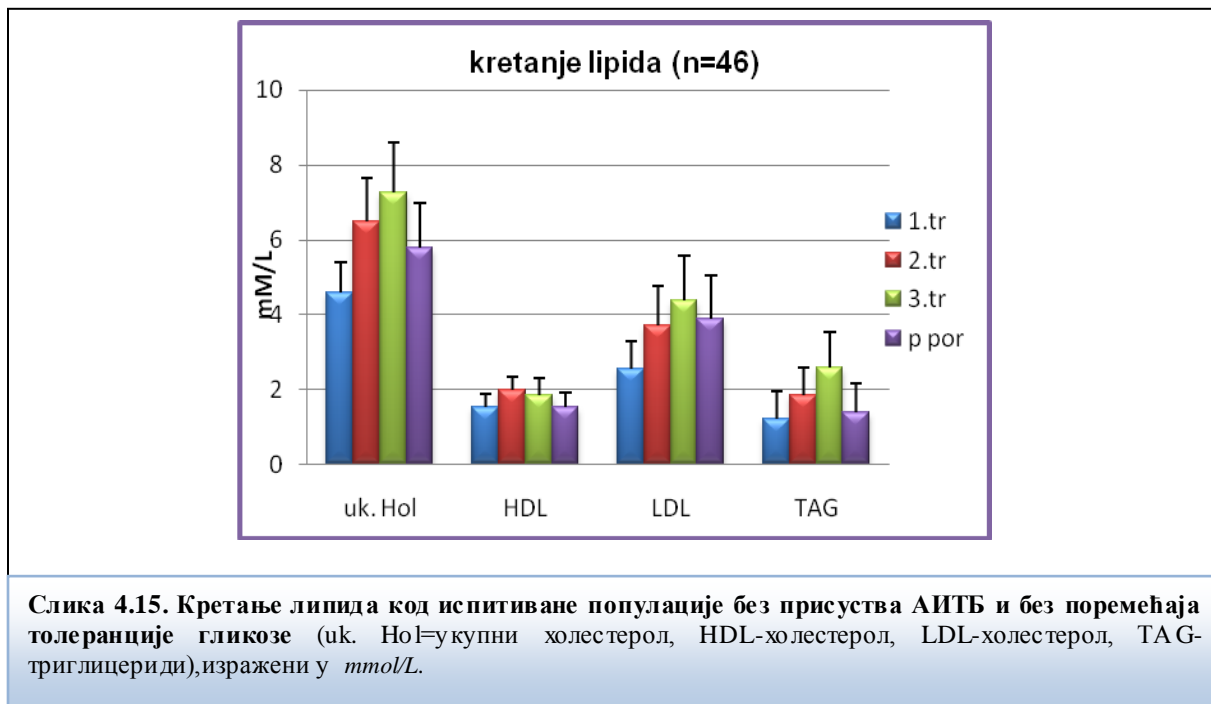
4.4.4. Анализа параметара липорегулације током испитиваног периода

Табела 4.24. Средње вредности параметара липорегулације (n=46)

$X \pm SD$ (95%CI)	1.триместар	2.триместар	3.триместар	После порођаја
<i>tHol</i> (mmol/L)	4.57±0.83 (4.33-4.82)	6.49±1.17 (6.15-6.84)	7.26±1.35 (6.84-7.66)	5.79±1.17 (5.45-6.14)
<i>HDL</i> - холестерол (mmol/L)	1.51±0.37 (1.4-1.62)	1.97±0.37 (1.86-2.08)	1.84±0.47 (1.7-1.98)	1.54±0.37 (1.43-1.65)
<i>LDL</i> - холестерол (mmol/L)	2.56±0.74 (2.34-2.78)	3.72±1.04 (3.42-4.03)	4.39±1.19 (4.05-4.75)	3.88±1.17 (3.53-4.23)
Триглицериди (mmol/L)	1.2±0.75 (0.89-1.43)	1.86±0.72 (1.64-2.07)	2.57±0.97 (2.29-2.86)	1.39±0.76 (1.16-1.62)

Током трудноће, вредност укупног холестерола се просечно повећава за 42% у другом триместру, за 59% у трећем триместру, и 27% после порођаја у односу на вредност пре трудноће (и у првом триместру). Током трудноће, вредност *HDL*-холестерола се просечно повећава за 30% у другом триместру, за 22% у трећем триместру, и 2% после порођаја у односу на вредност пре трудноће (и у првом триместру). Током трудноће, вредност *LDL*-холестерола се просечно повећава за 45% у другом триместру, за 71% у трећем триместру, и 51% после порођаја у односу на вредност пре трудноће (и у првом триместру). Током трудноће, вредност триглицерида се просечно повећава за 55% у другом триместру, за 114% у трећем триместру, и 16% после порођаја у односу на вредност пре трудноће (и у првом триместру), (Слика 4.14).





Показано је да како трудноћа напредује, просечне вредности параметара липорегулације расту, да би се после порођаја вратиле на вредност као пре трудноће (Слика 4.15.).

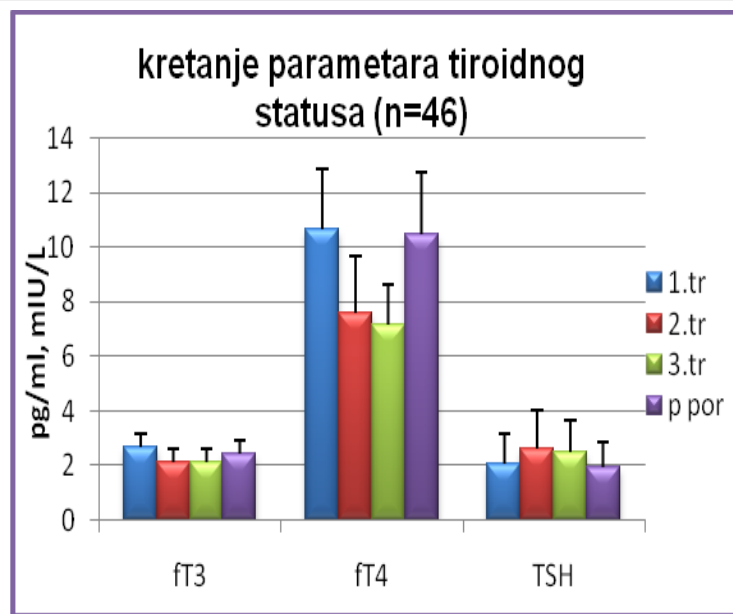
4.4.5. Анализа параметара тироидног статуса током испитиваног периода

Табела 4.25. Средње вредности параметара тироидног статуса (n=46)

$X \pm SD$ (95%CI)	1.триместар	2.триместар	3.триместар	После порођаја
<i>fT3</i> (pg/mL)	2.67±0.49 (2.53-2.82)	2.13±0.49 (1.99-2.28)	2.15±0.45 (2.02-2.29)	2.44±0.5 (2.29-2.59)
<i>fT4</i> (pg/mL)	10.68±2.16 (10.04-11.32)	7.58±2.11 (6.96-8.21)	7.18±1.48 (6.75-7.63)	10.48±2.27 (9.81-11.16)
<i>TSH</i> (mIU/L)	2.09±1.11 (1.76-2.42)	2.59±1.47 (2.16-3.03)	2.48±1.18 (2.13-2.83)	1.97±0.89 (1.7-2.24)

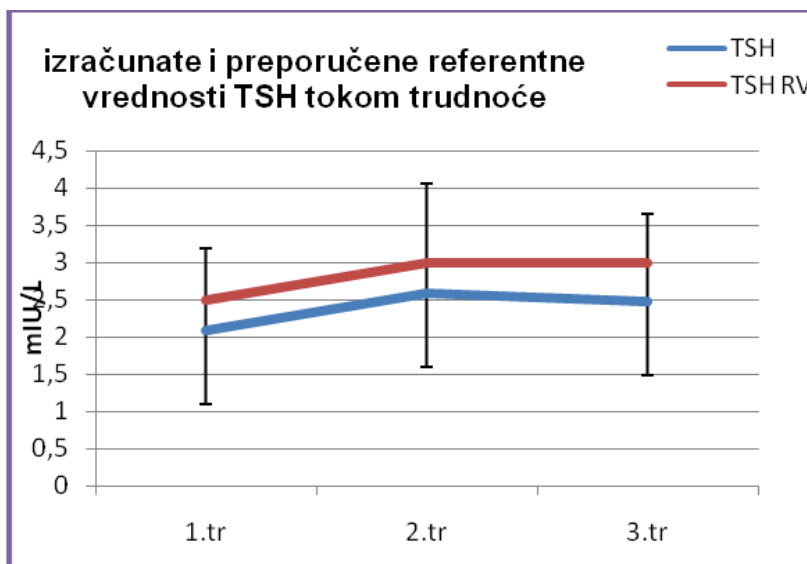
Табела 4.26. Опсег вредности у испитиваној популацији за кретање параметара функције шпитасте жлезде

параметар (min-max)	1.триместар	2.триместар	3.триместар	После порођаја
<i>fT3</i> (pg/mL)	1.98-3.16	1.64-2.62	1.7-2.6	1.94-2.94
<i>fT4</i> (pg/mL)	8.52-12.84	5.47-9.69	5.7-8.66	8.21-13.11
<i>TSH</i> (mIU/L)	0.98-3.2	1.12-4.06	1.3-3.66	1.08-2.86

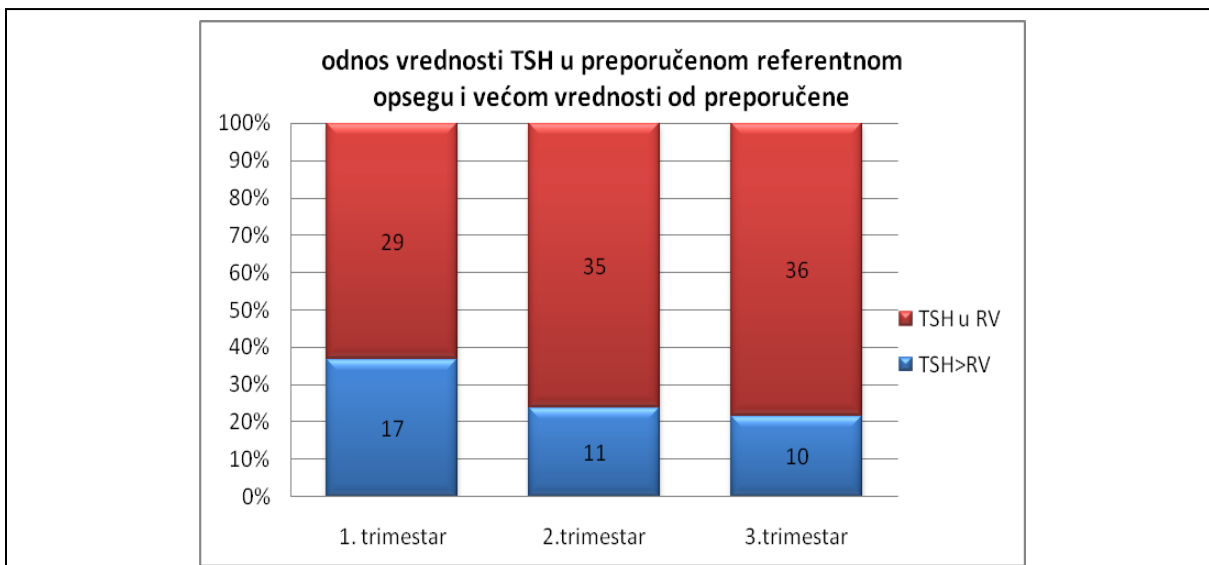


Слика 4.16. Кретање параметара тироидног статуса током испитиваног периода код испитиване популације без присуства АИТБ и без поремећаја толеранције гликозе. *fT3* и *fT4* изражавани су у *pg/mL*. *TSH* изражаван у *mIU/L*

Показано је да како трудноћа напредује, просечне вредности *fT3* и *fT4* опадају, а *TSH* расте, да би се после порођаја вратиле на вредности сличне као пре трудноће (Слика 4.16.).



Слика 4.17. Израчунате и препоручене референтне вредности *TSH* током трудноће. Препоручена РВ за 1. триместар је до 2,5 *mIU/L*, а добијена вредност 2.09±1.11 *mIU/L*, док је препоручена РВ за 2. и 3. триместар 3 *mIU/L*, а добијена вредност 2.59±1.47 *mIU/L*, односно 2.48±1.18 *mIU/L*.



Слика 4.18. Однос вредности *TSH* у препорученом референтном опсегу и већом вредности од препоручене. За 1. триместар $TSH > 2,5 \text{ mIU/L}$ има 36,9% трудница, за 2. односно 3. триместар $TSH > 3.0 \text{ mIU/L}$ има 23,9%, односно 21,7% трудница.

Препорука за горњу границу за *TSH* 2.5 mIU/L у првом, и 3.0 mIU/L у другом и трећем триместру. Доња физиолошка граница износи 0.1 mIU/L за први, односно 0.2 mIU/L за други и 0.3 mIU/L за трећи триместар. Потребно је применити *TSH* триместар специфичне референтне вредности како би се исправно тумачила тироидна функција током трудноће (147, 160). Испитивањем је показано да је највећи број трудница имао вредности *TSH* у препорученом опсегу референтних вредности (Слика 4.18.).

4.5. Карактеристике порођаја

Табела 4.27. Карактеристике порођаја

Недеља гестације (min-max)	38,8±1,78 (32-41)
У термину	60 (77,4%)
Превремени	11 (14,3%)
После термина	6 (7,8%)
Начин порођаја	
Вагинални	61 (79,2%)
Царски рез	16 (20,8%)
компликације	5(6,5%)
Плодова вода	
Бистра	53 (68,8%)
Зелена	5 (6,5%)
Млечна	19 (24,7%)
Пупчаник	
Уредан	64 (83,1%)
Обмотан око врата	13 (16,9%)
Епидурална анестезија (%)	9 (11,7%)
Употреба антибиотика (%)	30 (39%)
Трајање хоспитализације (дани)	6,63±5,1 (3-39)

Највећи број порођаја је обављен вагиналним путем (79,2%). Најчешће је порођај обављен у 39. недељи гестације. Компликације порођаја у испитиваној популацији су обухватиле: једну фрактуру клавикуле, две асфиксије неонатуса и два порођаја праћена конвулзијама неонатуса. Употреба антибиотика код новорођенчади је доста заступљена (Табела 4.25.).

Табела 4.28. Учесталост крвних група и *Rh* фактора мајке у испитиваној популацији

Крвна група мајке	
А	40 (51,9%)
Б	12 (15,6%)
АБ	5 (6,5%)
О	20 (26%)
<i>Rh</i> фактор	
Позитиван (%)	72 (93,5%)
Негативан (%)	5 (6,5%)

4.6. Карактеристике неонатуса

Табела 4.29. Неонаталне карактеристике

Пол	
мушки	42 (54,5%)
женски	35 (45,5%)
Антропометријски параметри	
Телесна маса (<i>g</i>)	3376,9±540 (1850-4650)
Телесна маса > 4 <i>kg</i> (%)	13 (16,9%)
Телесна маса < 2,5 <i>kg</i> (%)	5 (6,5%)
Обим главе (<i>cm</i>)	34±1,6 (28-38)
Телесна дужина (<i>cm</i>)	53,8±3,1 (44-62)
Обим грудног коша (<i>cm</i>)	33±1,96 (25-38)
Апгар у 5. минути	
9 или 10 (%)	67 (87%)
7 или 8 (%)	7 (9,1%)
<7 (%)	3 (3,9%)
Малформације (%)	
Тортиколис	2 (2,6%)
хипотрофија	3 (3,9%)
VSD (вентрикуларни септални дефект)	1 (1,3%)

Табела 4.30. Компликације порођаја

Респираторне компликације (%)	8 (10,4%)
Хипогликемија (%)	14 (18,2%)
Гликемија (<i>mmol/L</i>)	4±0,87 (0,8-5,8)
Жутица-хипербилирубинемија (%)	42 (54,5%)
Билирубин (<i>μmol/l</i>)	192,4±53,1 (92-336)
Фототерапија (%)	33 (42,9%)
CRP бебе (<i>mg/L</i>)	5,75±7,1 (0,3-28)

Од компликација порођаја најчешће су: хипербилирубинемија (54,5%), хипогликемије (18,2%) и респираторне компликације новорођенчади (10,4%), (Табела 4.28.).

Табела 4.31. Начин исхране новорођенчади

Начин исхране	
Дојење	51 (66,2%)
Мешовита	23 (29,9%)
вешгачка	3 (3,9%)

4.7. Анализа укупне испитиване популације у односу на исход (77 испитаница)

Параметри неповољног исхода су: превремени порођај (пре 37. нг., снижен Апгар скор (<8), малформације неонатуса, респираторне компликације, хипогликемија, порођајна телесна маса >4000 g или <2500 g, хипербилирубинемија.

Табела 4.32. Исход трудноће у односу на број фактора ризика за патолошку толеранцију гликозе

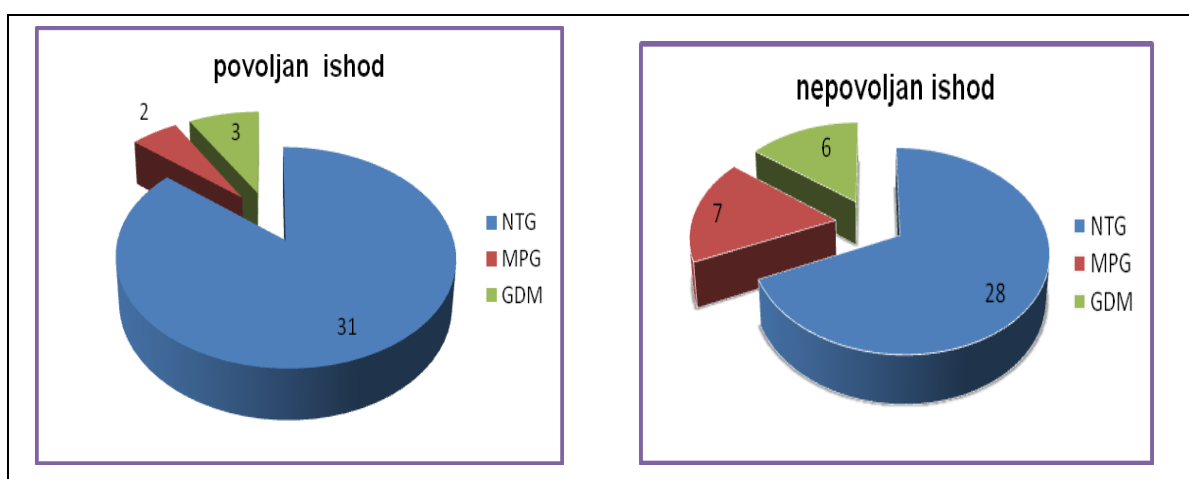
Број фактора ризика	Повољан исход	Неповољан исход
0	36	1
1	0	25
2	0	9
≥3	0	6
укупно	36 (46,7%)	41 (53,3%)

Показано је да број фактора ризика значајно утиче на исход трудноће ($p < 0,005$, χ^2 тест).

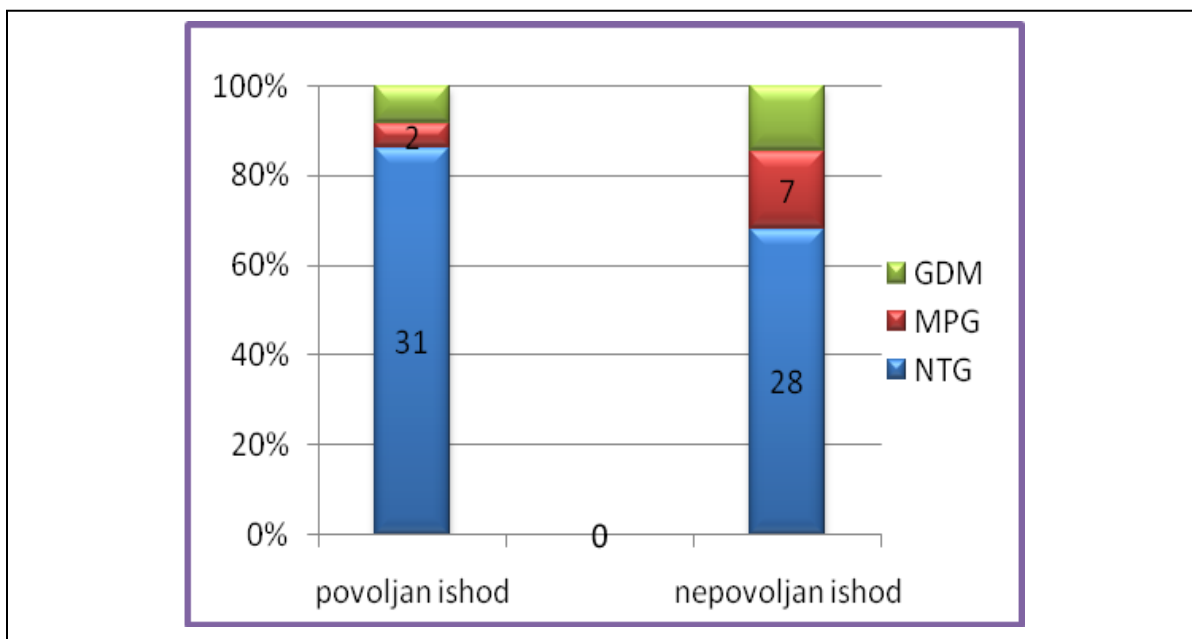
Табела 4.33. Исход трудноће у односу на поремећај толеранције гликозе током трудноће

ОГТТ (100 g Глукозе)	Повољан исход	Неповољан исход
НТГ	31 (86%)	28 (68,3%)
МПГ	2 (5,5%)	7 (17%)
ГДМ	3 (8,3%)	6 (14,7%)
укупно	36 (46,7%)	41 (53,3%)

Показано је да степен поремећаја толеранције гликозе током трудноће утиче на исход трудноће ($p = 0,164$, χ^2 тест).



Слика 4.19. Исход трудноће у односу степен поремећаја толеранције гликозе. НТГ-нормална толеранција гликозе, МПГ-минимални поремећај гликорегулације, ГДМ-гестацијски дијабетес мелитус. Дobar исход има 46,7% испитаница, од тога 86% има НТГ, док од оних са неповољним исходом, њих 68,3% има НТГ.



Слика 4.20. Исход трудноће у односу степен поремећаја толеранције гликозе. НТГ-нормална толеранција гликозе, МПГ-минимални поремећај гликорегулације, ГДМ-гестацијски дијабетес мелитус. Дobar исход има 46,7% испитаница, од тога 86% има НТГ, док од оних са неповољним исходом, њих 68,3% има НТГ.

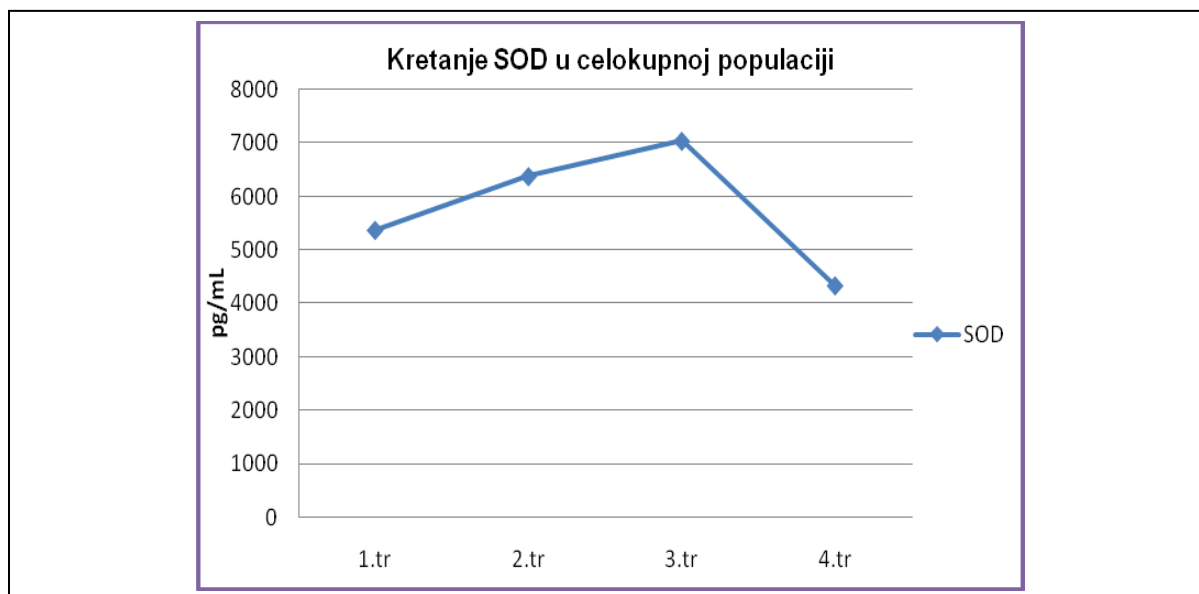
Показано је да пацијенткиње са НТГ најчешће имају повољан исход трудноће, а како напредује поремећај толеранције гликозе, од МПГ до ГДМ, тако и расте број трудноћа са неповољним исходом. Такође је уочено и да пацијенткиње са МПГ имају сличан исход као и оне са ГДМ (Слика 4.20.).

4.8. Параметар оксидативног статуса током трудноће

Табела 4.34. Вредности параметра оксидативног статуса током трудноће

<i>SOD</i> (pg/mL)	1.триместар	2.триместар	3.триместар	После порођаја
Медијана	5369.5	6376.7	7037.9	4331.6
(min-max)	(179.8-76018.2)	(41.4-84014)	(56.8-121010)	(225.9-80308.3)

SOD=superoxidedismutase

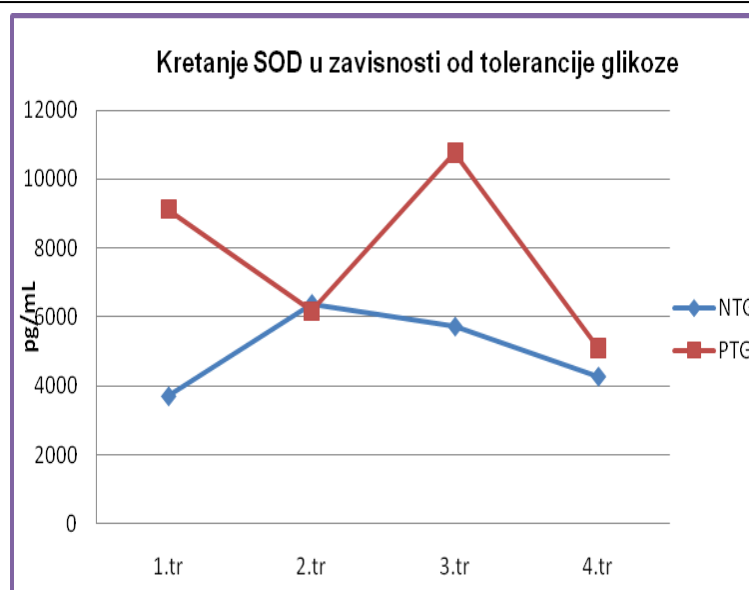


Слика 4.21. Вредности параметра оксидативног статуса током трудноће. Постоји статистички значајна разлика у вредностима *SOD* како трудноћа напредује, у поређењу вредности *SOD* у првом и другом триместру ($p=0,042$), као и у поређењу вредности *SOD* између трећег триместра и после порођаја ($p=0,091$).

Показана је статистички значајна разлика у вредностима *SOD* како трудноћа напредује ($p=0,041$, *Friedman*-ов тест), и то у поређењу вредности *SOD* у првом и другом триместру ($p=0,042$), као и у поређењу вредности *SOD* између трећег триместра и после порођаја ($p=0,091$), (Табела 4.34.).

Табела 4.35. Вредности параметра оксидативног статуса у односу на толеранцију гликозе

<i>SOD</i> (pg/mL)	НТГ	ПТГ
Медијана (min-max)		
1.триместар	3708.8 (179.8-76018)	9136.8 (718-72235.5)
2.триместар	6376.7 (302.9-83383)	6176.8 (41.46-84014)
3.триместар	5723.2 (210.6-121010)	10774.5 (56.8-99883)
После порођаја	4277.8 (225.9-78335.5)	5092.7 (1932.8-80308.4)



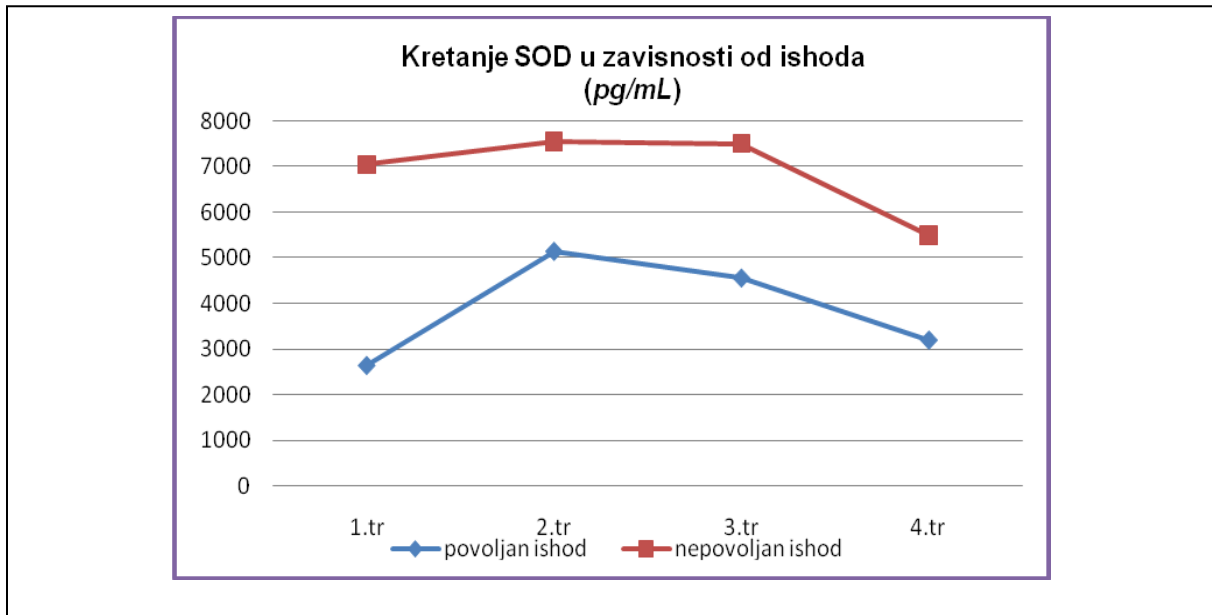
Слика4.22. Вредности параметра оксидативног статуса *SOD* у односу на толеранцију гликозе. НТГ-нормална толеранција гликозе, ПТГ-патолошка толеранције гликозе. *SOD* код ПТГ: оне улазе у трудноћу са високим вредностима *SOD*, које се смањују у 2. триместру, највише су у 3. триместру, али није уочена статистички значајна разлика током трудноће ($p>0,05$). *SOD* код НТГ: улазе у трудноћу са нижим вредностима *SOD*, које се повећавају у 2. триместру и враћају се после порођаја на вредност приближну као у 1. триместру, али постоји статистички значајна разлика током трудноће ($p=0,018$), као и статистички значајна разлика између 1. и 2. триместра.

У поређењу вредности *SOD* код пацијенткиња са ПТГ оне улазе у трудноћу са високим вредностима *SOD*, које се смањују у другом триместру, највише су у трећем триместру, али није уочена статистички значајна разлика током трудноће ($p>0,05$).

У поређењу вредности *SOD* код пацијенткиња са НТГ оне улазе у трудноћу са нижим вредностима *SOD*, које се повећавају у другом триместру и враћају се после порођаја на вредност приближну као у првом триместру, али постоји статистички значајна разлика током трудноће ($p=0,018$), као и статистички значајна разлика између првог и другог триместра, *Wilcoxon*-ов тест (Табела 4.35.).

Табела 4.36. Вредности параметра оксидативног статуса у односу на исход трудноће

<i>SOD</i> (pg/mL) Медијана(min-max)	Повољан исход	Неповољан исход
1.триместар	2655.5 (179.8-15587.4)	7053.3 (195.2-76018)
2.триместар	5146.1 (1533-14618.7)	7560.7 (41.5-84014)
3.триместар	4562.2 (210.6-17709.4)	7514.6 (56.8-121010)
После порођаја	3209.0 (225.9-17155.8)	5492.5 (671.9-80308)



Слика 4.23. Вредности параметра оксидативног статуса *SOD* у односу на исход трудноће. Показана је значајно виша вредност *SOD* код неповољног исходом у односу на повољним исходом, статистичку значајност достиже 4 недеље после порођаја ($p=0,048$). Труднице са неповољним исходом улазе у трудноћу са високим вредностима *SOD*, али током трудноће није уочена статистички значајна разлика ($p>0,05$), док труднице са повољним исходом улазе са значајно нижим вредностима *SOD* које расту у другом и трећем триместру, али постоји статистички значајна разлика током испитивања ($p=0,042$), и то између 1. и 2. триместра ($p=0,19$), и између 1. и 3. триместра трудноће ($p=0,08$).

Показана је значајно виша вредност *SOD* код трудница са неповољним исходом у односу на оне са повољним исходом, статистичку значајност достиже четири недеље после порођаја ($p=0,048$, *U*-тест).

Труднице са неповољним исходом улазе у трудноћу са високим вредностима *SOD*, али током трудноће није уочена статистички значајна разлика ($p>0,05$), док труднице са повољним исходом улазе са значајно нижим вредностима *SOD* које расту у другом и трећем триместру, али постоји статистички значајна разлика током испитивања ($p=0,042$), и то између првог и другог триместра ($p=0,19$), и између првог и трећег триместра трудноће ($p=0,08$), *Wilcoxon*-ов тест. (Табела 4.34., Слика 4.23.).

5. ДИСКУСИЈА

5.1. Анализа параметара гликорегулације током испитиваног периода

Познато је да преваленција ГДМ износи од 1 до 14% свих трудноћа у зависности од дијагностичког теста и гликемијског *cutoff*-а (30). ГДМ је удружен са нежељеним исходом (НИ) за мајку и за фетус, и ризик за НИ расте са степеном хипергликемије код жена са ГДМ. Селективни скрининг, заснован на традиционалним ФР за ГДМ, има релативно ниску сензитивност, и идентификују мање од 60% жена које су у ризику. Постоји повећање од 2.2-2.8 пута у преваленци ГДМ применом модификованих критеријума *IADPSG*, што је потврђено и у другим студијама (181).

ГДМ се све више препознаје не само као озбиљна и честа компликација трудноће, већ и као прилика за рану превенцију дијабетеса и других болести током животног века. ГДМ има ФР као што су гојазност, ДМ2, и очекује се да глобална преваленца ГДМ која је од <1 до 28% и даље расте. Постало је јасно да постоји велики раскорак између огромног глобалног броја трудница са ГДМ и мале пропорције жена које су дијагностиковане, а препуштене су саме себи да се лече. У недавном истраживању које је обухватило 173 земље, 35 од 47 земаља је навело да има водиче за ГДМ, али у неким земљама је процењено да само 10% трудница користи ову могућност, јер већина земаља без одговора су сиромашне. ГДМ је удружен са добро познатим ризиком од перинталних компликација, који расте са порастом глукозе. Дуготрајне последице за мајку и дете су значајне: жене са ГДМ имају 70% већи ризик да добију ДМ2 у наредних десет година, и 38% повећан ризик од настанка метаболичког синдрома (МС), и 1.66 пута повећан ризик од кардиоваскуларних болести у наредних 12.3 година. Одрасло потомство има за 21% већи ризик за ДМ2 или преддијабетес, четири пута већи ризик за МС, два пута већи ризик за прекомерну ТМ (182). Инциденца ГДМ значајно расте углавном због пораста гојазности и година мајки. Према упитнику из 2011. године, универзални скрининг је прихваћен у само половини од 75 земаља, док је у другим земљама скрининговано до 10% популације (183).

У нашој студији, испитивањем су обухваћене 92 труднице које су задовољиле укључујуће критеријуме, и ни једна од испитаница није имала било какав поремећај гликорегулације на почетку испитивања. Од 92 труднице код којих је постављена дијагноза виталне и жељене трудноће старости до 12 недеља, 7 трудница је имало спонтани абортус, док је 8 трудница одустало, тако да је 77 трудница завршило испитивање. Највећи број испитиване популације био је у доби 25-34 године (72,7%), има просечно $30,8 \pm 4,7$ (19-41) година, најчешће са средњом (51,9%) и високом (40,3%) стручном спремом. Индекс телесне масе у првом триместру је најчешће био у референтном опсегу за општу популацију, док је 9% испитаница било са прекомерном ТМ.

Забележили смо да је 23,4% трудница пушило током трудноће, док је 15,6% трудница престало да пуши због трудноће. Најчешћа придружена болест током трудноће је новооткривена аутоимунска болест тироидеје (25,9%), затим антифосфолипидни синдром (9%) и хипертензија (7,8%). Прва трудноћа је у 55,8% трудница. Од 34 испитанице које су мултипаре, претходни ГДМ имало је чак 23,5% трудница, претходни спонтани побачај имало је 19,5% трудница.

Најчешћи начин завршетка претходног порођаја је био вагинални (85,3%), и то у термину код 55,9% испитаница. У породичној анамнези најчешће је заступљена шећерна болест, артеријска хипертензија и кардиоваскуларне болести.

Мада је ризик од НИ удружен са ГДМ добро познат, утицај на здравље мајке и неонатуса је мање познат за гранични ГДМ (минимални поремећај гликорегулације, МПГ), који се карактерише вредностима између НТГ и ГДМ. У последњих десет година испитиван је утицај различитог степена толеранције гликозе на компликације: откривен је значајно повишен ризик од преклампсије, ЦР, хипогликемије и хипербилирубинемije код граничног ГДМ у односу на НТГ. Старија доб и ИТМ повезани са НИ мајке код граничног ГДМ. ИТМ и добитак у ТМ су повезани са исходом трудноће. Постоје подаци који повезују повишену ИТМ са бројним компликацијама мајке и фетуса, као што су: фетална смрт, преклампсија, ГДМ, макрозомија и компликован порођај. Такође, и добитак у ТМ, као предиктор НИ се сматра потенцијално променљивим. Мали добитак у ТМ је повезан са SGA и ПП, док је повећано добијање у ТМ удружен са већим ризиком од макрозомије, ЦР, и ексцесивног задржавање тежине после порођаја. Подела добитка у ТМ је на: ниска (<10 kg), средња (10-15 kg), висока (16-19 kg), или врло висока (>20 kg). Јака повезаност повећаног добијања у ТМ и повећане ПТМ је показана у бројним студијама, а такође је повезана и са ЦР, и ниским Апгар скором (184).

Crowther је показала да лечење ГДМ значајно редукује озбиљан перинатални морбидитет. Терапијски циљеви у ГДМ: за ГН 5-5.5 mmol/L, 1ч ПП <7.8 mmol/L, или 2ч ППГ 6.7-7.1 mmol/L. Студије са задовољавајућим клиничким исходом, укључује појаву макрозомије <11%, са постигнутим терапијским циљем. Консензус препорука са 4. *Workshop* је постићи ГН <96 mg/dL (5.3 mmol/l), <140 mg/d L(7.8 mmol/L) после 1ч, и <120mg/dL (6.7 mmol/L) после 2ч. Подаци из обсервационих студија показују да када је ГН <87mg/dL (4.8 mmol/L), повишен је проценат SGA. У нормалној трудноћи, добијање у ТМ варира, препорука је повећање ТМ до 7 kg за ИТМ >30, и пропорционални добитак до 18 kg код потхрањених са ИТМ <18.5 на почетку трудноће. Учесталост спонтаних ПП може бити повећана код нелеченог ГДМ (51).

ADA је препоручила одређивање гликозурије од 24-28. нг. као прескрининг клиничку карактеристику која може указати на брзу процену глукозе у првој пренаталној посети. Раније студије су показале да се гликозурија у трудноћи дешава чешће због редуковане тубуларне реапсорпције глукозе. У студији у САД на >2500 трудница, преваленца гликозурије је порасла са 1.7% у прва два триместра до 8.6% у трећем триместру. У Немачкој је гликозурија присутна код 3.6% од 1001 труднице у 33. нг. Низак раст је значајнији ФР за ГДМ него ТМ пре трудноће, и у је вези са ИР. ИТМ је маркер за гојазност и бољи маркер за ГДМ од ТМ, док је старија доб је главни ФР за ГДМ. Показано је да жене са ГДМ имају мањи добитак у ТМ током трудноће. *O'Sullivan* и *Coustan* су показали да 37-50% жена са ГДМ могу остати недијагностиковане употребом само ФР. Преваленца ГДМ је већа код универзалног скрининга (265/2111, 12.6%) него код селективног (159/1909, 8.3%), тако да је преваленца порасла (8.3-12.6%). Овим је потврђено да селективни скрининг пропушта бар 30% жена са ГДМ. *Weeks* је показао да универзални скрининг може омогућити ранију дијагнозу (185-186).

Глукоза мајке лако пролази плаценту, и хипергликемија мајке води до интраутерине хипергликемије, феталне ХИ и могуће модификације раста и развоја фетуса. Блага хипергликемија код жена са ГДМ је удружена са повећаним феталним растом и перинаталним морбидитетом. Мање озбиљне форме интолеранције гликозе такође су удружене са повећаним фето-матерналним морбидитетом.

Показана је висока преваленца ДМ2 или предијабетеса одраслих који су били изложени интраутерином хипергликемичком окружењу. Више од 20% потомака мајки са ГДМ лечених дијетом, и више од 10% потомака мајки са ДМ1 имају ДМ2 или предијабетес у доби до 22 године. У поређењу са здравом популацијом, ризик за ДМ2 или предијабетес је 8 тј. 4 пута већи. Показана је повезаност повишене гликемије мајке у позној трудноћи и ДМ2 или предијабетес код потомства жена са ДМ1. Абнормална толеранција гликозе је повезана са сниженом инсулинском секрецијом, сниженом ИС или оба поремећаја. Ови резултати подржавају хипотезу да хипергликемично интраутерино окружење игра улогу у патогенези ДМ2 (187).

Студија на 2459 трудница је показала да је ризик од хипертензије, ЦР и макрозомије значајно виши код жена са прекомерном ТМ и гојазних у односу на нормално ухрањене. Доб, добитак у ТМ и примипаре су опале са порастом ИТМ. ПП, дистоција рамена и морбидитет неонатуса је независан од ИТМ. Показана је значајна повезаност растуће глукозе током трудноће и дистоције рамена. Прекомерна ТМ или гојазност мајке *per se* могу предиспонирати макрозомију. Фетус изложен повишеној гликемији може развити диспропорционалну макрозомију са увећаним органима, масним и мишићним ткивом. Према “хипотези феталног порекла”, неповољно интраутерино окружење предиспонира развој бројних хроничних болести у одраслом добу (188).

Испитивано је 269 трудница са бар једним ФР за ГДМ. Најбољи *cutoff* за ГН је 93 *mg/dL* за предикцију измењеног 1ч и 2ч (сензитивност 81.3%, специфичност 74.4%), и 2ч и 3ч (75 и 69.4%), и при 97 *mg/dL* за предикцију измењеног 1ч и 2ч (85.7 и 81.3%) током ОГТТ. ГН при *cutoff* 93 *mg/dL* има добру сензитивност и специфичност за скрининг ГДМ (189). Сматра се да ИР у ГДМ има две компоненте: 1) ИР која је вероватно делимично наслеђена, а делимично стечена и 2) физиолошки пораст ИР услед повишених концентрација неколико гестационих хормона.

Показано је да током позне трудноће жене са ГДМ имају ИР и дефект у секрецији инсулина као одговор на умерену хипергликемију (190). Инциденца дијабетеса код жена са анамнезом ГДМ је 3-65%. Мултиваријантном логистичком регресијом је показано да три фактора утичу на понављање ГДМ: гојазност, озбиљност ГДМ (број АВ) и низак С-пептид током трудноће. Тако да лимитиран капацитет β ћелије може бити значајан патогенетски фактор у узастопним трудноћама за развој ДМ (191).

У нашој студији, од фактора ризика за патолошку толеранцију гликозе узети су у разматрање: гојазност, старија доб (преко 35 година), претходни ГДМ, ТМ неонатуса у претходним трудноћама > 4 *kg*, позитивна породична анамнеза за ДМ, ранија употреба метформина (претходно лечен *PCOS*), паритет ≥ 3 . Највећи број испитаница нема ни један фактор ризика (48%), док 35% има један фактор ризика (Табела 4.5.). Нормалну толеранцију гликозе испољило је 59 (76,6%) испитаница, док неки од облика патолошке толеранције гликозе (МППГ или ГДМ) има 18 (23,4%) испитаница (Слика 4.2.). Показано је да постоји утицај броја фактора ризика на степен поремећаја толеранције гликозе ($p=0,034$).

Испитивањем постојања поремећаја гликорегулације током трудноће по триместрима, показан је пораст поремећаја толеранције гликозе са напредовањем трудноће (у другом и трећем триместру). После порођаја све испитанице су показале нормалну толеранцију гликозе (Табела 4.6., Слика 4.2.).

Раније студије су указале да се минимални поремећај толеранције глукозе (МППГ) обично дефинише као једна вредност већа од референтне у 3ч ОГТТ-у, чиме се повећава ризик за лошији исход мајке или фетуса (192).

Langer је показао да активно лечење ових трудница редукује НИ трудноће (193). *Schafer-Graf* (194) је показао да су жене са абнормалним *GCT*, али не и ОГТТ, имале пород са неонатусима чија је ТМ значајно корелирала са ГН и *HbA1c*. *Wendy* (195) је показао да лечење свих жена са абнормалним *GCT* побољшава исход трудноће редуковањем ТМ новорођенчета и извођења ЦР као начина завршетка порођаја. У наведеној студији није регистрована значајна разлика у исходу између студијске групе и нормалне трудноће. ТМ и степен макрозомије су били слични у групи са абнормалним *GCT* и нормалним ОГТТ. Потребно је размотрити групу са абнормалним *GCT*, а нормалним ОГТТ, као групу са ниским ризиком. Ово може бити група жена са повећаним процентом развоја манифестног дијабетеса касније у животу. Због тога је женама из наведене категорије потребно препоручити хигијенско дијететски режим и периодично их скрининговати на дијабетеса (196-197). Дијагностички критеријуми за 100 g ОГТТ се воде према оригиналним препорукама *O'Sullivan*-а и *Mahan*-а, модификоване од стране *Carpenter*-а и *Coustan*-а (196). Студија која је користила доб >30 година као ФР је резултовала са 22% пропуштених случајева ГДМ. *Naylor* (65) је запазио да скрининг стратегија детектује више случајева ГДМ међу старијим женама са прекомерном ТМ и пропушта много случајева међу млађим мршавим женама.

ACOG је предложио универзални скрининг као најсензитивнији и најпрактичнији приступ, док се према препорукама *ADA* жене са ниским ризиком искључују из скрининга. Златни стандард за дијагнозу ГДМ је ОГТТ. *GCT* има значајан лажно-негативан одговор и чешће је позитиван у подне, а резултати могу варирати у зависности од времена последњег оброка (198). *Langer* (193) је забележио лошији исход код жена које су касније дијагностиковане и које нису имале одговарајући терапију. Такође је показано да је 23% жена, које су имале позитиван скрининг, одбило да ради дијагностички ОГТТ. У зависности од *cut-off* вредности, етничке припадности преваленца ГДМ у САД је око 7%, и даље расте. *Vonotom* је укључио жене са позитивним *GCT*, а негативним ОГТТ; остале студије укључиле су позитиван *GCT*, и позитиван ОГТТ. Показана је значајно смањење дистоције рамена и мање макрозомних беба код жена са леченим ГДМ, док лечење није утицало на број *SGA* или перинаталне смрти. *Crowther* је указала на знатну редукацију НИ код жена лечених од ГДМ (199).

Мањак униформних критеријума за дијагнозу и лечење ГДМ је показао разилажење праксе и отежао истраживања. Постојећи критеријуми су или исти као за оне које нису трудне, као у *WHO*, или су изведени из других студија дизајнираних да идентификују жене под ризиком за развој ДМ после трудноће, као што су предложили *Carpenter* и *Coustan*. Марта 2010. године, консензус *IADPSG* је објавио нове препоруке за дијагнозу ГДМ, које указују да се све труднице које раније нису имале дијабетес подвргну једноступеном ОГТТ са 75 g 24-28. нг. Прихватањем ових критеријума ће се удвостручити број жена које имају ГДМ. Препоруке су углавном засноване на резултатима *HAPO*, велике мултицентричне међународне студије које је покушала да разјасни повезаност гликемије мајке и НИ. *Ryan* критикује *IADPSG* препоруке, аргументујући то са три главне тачке: показао је да гликемија мајке слаб предиктор крупних беба, тако да и поред нижих *IADPSG* критеријума коришћених у *HAPO*, 78% *LGA* беба ће бити рођено са нормалним вредностима глукозе; указао је на скроман бенефит лечења код жена са ГДМ дијагностикованих према новим критеријумима, и поставио је питање репродукцибилности једног ОГТТ са 75 g за дијагнозу ГДМ (203-204).

Лекари не лече ОГТТ, већ пацијенте, са одређеним ИТМ, породичном и гинеколошком анамнезом. Како је нагласио *Ryan*, у *HAPO* студији, ИТМ мајке је снажнији ФР од гликемије мајке, не само за макрозомију и фетални ХИ, већ и за прееклампсију. *Ryan* је предложио да се користи двостепени приступ: скрининг са 50 g,

потврђен са 75 g ОГТТ са критеријумима који је показао два пута повећан ризик за *LGA* у *HPO* (200). Постоје два критеријума на основу ОГТТ са 75 g глукозе за дијагнозу ГДМ, годинама препоручиван од *WHO*, и онај од недавно *IADPSG*, генерисано у *HPO* студији, и засновано на исходу трудноћа. Подаци су екстраховани из осам студија, на укупно 44,829 жена. Већи ризик од НИ је уочен на основу оба критеријума. Прво, оба критеријума за ГДМ, посебно *IADPSG*, идентификују блаже степене хипергликемије у поређењу са другим, као они који су раније препоручени од *ADA*. Друго, све студије које су анализирани у овом раду су искључиле жене које су примале терапију за ГДМ (201). Ни једна од наведених студија није могла да идентификује јасне податке засноване на исходу који би могли да доведу до нових клинички релевантних дијагностичких критеријума за ГДМ. Наведени резултати указују да данас немамо потпуно јасне доказе да лечење ГДМ смањује перинатални исход са значајним порастом извођења ЦР као и, још увек, непостојање златног стандарда за дијагностички или скрининг тест (196).

Испитивано је 1092 трудница током 18 месеци, којима је урађен *GCT*. Следећи корак је 75 g 2ч ОГТТ (*WHO*), независно од резултата. Жене са абнормалним 50 g/75 g су радиле 3ч ОГТТ са 100 g, оне са једном АВ у 3ч тесту нису укључене у анализу. *ADA* резултати су слични независно од доби и гојазности, али изведени боље са позитивном ПА за дијабетес. *Naylor* је испитивао повезаност ПТМ и начина порођаја код нелеченог граничног ГДМ, леченог ГДМ и НТГ у три болнице у Торонту. Показано је да је макрозомија фактор за висок степен ЦР за нелечени граничан ГДМ. Детекција и лечење ГДМ има позитиван ефекат на ПТМ, док је степен ЦР необјашњиво висок. Док *WHO* критеријуми процењују највишу преваленцу, двоструко у односу на *NDDG*, *ADA* је негде између (202).

Укључено је 10,459 жена, од којих је 2,516 (24.1%) имало ГДМ према критеријумима *IADPSG*. Ове жене су имале просечно мањи апсолутни добитак у ТМ током трудноће у односу на оне са нормалном ТМ. Међу оним женама које су и нису развиле ГДМ постоји растући тренд за вредност ГН и 1ч после оброка за нормалну ТМ, прекомерну ТМ и за гојазне. Међу женама са и без ГДМ прекомерна ТМ мајке и гојазност повећавају ризик за фетални прекомерни раст у присуству или одсуству ГДМ, а ефекти су адитивни. Подаци показују да прекомерна ТМ и гојазност доприносе преваленци *LGA*, као и НИ, и код жена које нису развиле ГДМ према *IADPSG* (55). ГДМ и гојазност мајке су независно удружени са НИ по мајку и по плод. Оба се карактеришу заједничким метаболичким карактеристикама као што су ИР, хипергликемија и ХИ, и ГДМ може испољавати различите ефекте на клинички исход независно од саме гојазности. *HPO* студија нуди јединствену могућност испитивања повезаности ГДМ и гојазности и у комбинацији са НИ трудноће. Са модификованим *IADPSG* критеријумима (посебно нижи *cutoff* ГН), ИТМ пре трудноће има знатан ефекат на преваленцу ГДМ. *IADPSG* представља добродошлу иницијативу како би достигли интернационално прихваћене критеријуме за дијагнозу ГДМ. Потребан је иницијални скрининг тест у раној трудноћи како би идентификовали оне са недијагностикованим прегестацијским дијабетесом, а затим универзални скрининг стандардним ОГТТ касније током трудноће (181).

Нови предложени дијагностички критеријуми ће резултовати са преваленцом од 17.8% за ГДМ, дуплирајући број дијагностикованих трудница са ГДМ. Ови критеријуми су засновани на повезаности нивоа глукозе и 1.75-пута повећаним ризиком за *LGA* у *HPO* студији. Од 23,316 трудноћа, ГДМ је дијагностикован у 4,150 жена. Већина жена са *LGA* је имало нормалне вредности глукозе током трудноће и показано је да је гојазност мајке јак предиктор за *LGA*. Очекивана корист од дијагнозе ГДМ у ових додатних 1,702 жена ће превенирати 140 случајева *LGA*, 21 случај дистоције

рамена и 16 случајева порођајне трауме. Како је глукоза слаб предиктор, лечење ових додатних случајева има скроман бенефит на исход и дијагноза може бити заснована на једној повишеној вредности у ОГТТ, тако да се дебата наставља. Студија је показала повезаност гликемија током ОГТТ и примарног исхода. Подржавајући Пендерсенову хипотезу, резултати нису показали јасно повећан ризик од ових исхода, ризик је постепено растао према нивоу глукозе (181).

Даље студије су испитивале улогу ИТМ мајке на исход. Број беба са *LGA* је растао пропорционално са повећањем глукозе. ИТМ је много релевантнији, док већина случајева са *LGA* има нормалну глукозу мајке. У проспективној студији у Шпанији је показано да је повишен ИТМ био одговоран за 23% макрозомије, док је ГДМ за 3.8%. Следеће студије су користиле двостепени приступ: *ACHOIS* је показала значајно смањен ризик НИ, док у студији *MFMU* НИ није био значајно промењен. У обе студије инциденца *LGA* је значајно смањена, док је дистоција рамена значајно смањена у *MFMU*, али не у *ACHOIS*, док порођајна повреда није смањена ни у једној. У обе студије, добитак у ТМ мајке је био значајно нижи у интервентној групи. *IADPSG cut-off* критеријуми су повећали ГДМ преваленцу на 17.8%. Као резултат, 8.3% је дијагностиковано на основу ГН ≥ 5.1 mmol/L, даљих 5.7% на основу 1ч ≥ 10.0 mmol/L и 2.1% на основу 2ч ≥ 8.5 mmol/L. Око 1.7% жена у *HAPO* су искључене на почетку јер им је ГН > 5.8 mmol/L или 2ч после > 11.1 mmol/L. Јасан дијабетес се може дијагностиковати у трудноћи ако је ГН ≥ 7 mmol/L, *HbA1c* $\geq 6.5\%$ или случајни узорак гликемије ≥ 11.1 mmol/L. Ако је ГН у раној трудноћи ≥ 5.1 mmol/L, жена има дијагнозу ГДМ. Две велике студије су показале учесталост од 18.25% *LGA* у контролној, смањено на 10% у интервентној групи, као и дистоцију рамена 3.5% у односу на 1.25%, порођајна траума са 1% на 0.3%. Применом резултата *HAPO* су дале индикација за утицај интервенције применом различитих *cut-offs* вредности за дијагнозу. Хипергликемија *in utero* је удружена са повећаном ИР и хипергликемијом код потомства. Дијагноза и терапија ГДМ може смањити гојазност и дугорочно настанак дијабетеса. Мада је учесталост ЦР смањена у студији *MFMU*, лечење ГДМ није смањило учесталост ЦР. Друга питања која *IADPSG* предлози укључују је брига да је ОГТТ слабе репродукцибилности, посебно за интермедијарну зону МПГ. Дијагностика на основу једног теста, са једном абнормалном вредности који на поновљеном мерењу може бити нормалан, треба да се даље разматра (203-204).

Док концентрација ГН показује тренд ка снижавању како одмиче трудноћа, пораст гликемије после оброка је већи и дуготрајнији као последица нарушене, инсулином посредоване искористљивости гликозе, супресије ендogene продукције глукозе и неадекватног пораста инсулина у првој фази инсулинске секреције. *Neiger* и *Coustan* су показали да жене са једном абнормалном вредности (АВ) чак и модификују нижи *Carpenter-Coustan* критеријум у поређењу са *NDDG* када се ОГТТ понови после четири недеље, и показује да 33% има бар две АВ у ОГТТ, што показује континуитет болести током трудноће (205-206).

Gruendhammer (207) је испитивао 152 жене са једном АВ гликемије током ОГТТ-а и поредио их са 305 контролних жена које су имале нормалан ОГТТ. Показано је да жене са само једном повишеном вредности гликемије током ОГТТ има повишен ризик за настанак макрозомије у поређењу са контролама (207). Учесталост *LGA* износи 8.8% у групи са нормалним ОГТТ-ом; у групи нелечених жена са једном АВ гликемије током ОГТТ-а износи 19%; у групи лечених жена са једном АВ гликемије током ОГТТ-а износи 18.9%, и у групи жена са ГДМ 20%. Такође је показано да после порођаја постоји повећани морбидитет у жена уколико постоји бар једна АВ током ОГТТ-а, или, уколико се код лечених трудница не постижу циљне вредности гликемијске контроле (208). Мада жене са једном АВ током ОГТТ немају дијагнозу ГДМ, оне могу бити у

ризик у од НИ, али и од каснијег развоја поремећаја толеранције гликозе, слично као оне са ГДМ. ИГТ је значајан после резултата *НАРО*, где је показано да су вредности гликемије ниже од дијагностичких за ГДМ повезане са НИ трудноће (72). Код 696 жена са ГДМ и 70 контрола испитивана је толеранција гликозе постпартално на сваких пет година. Код ГДМ групе, кумулативни ризик за ДМ је 13.8 и 42.4% после 11 година, у односу на 0 и 2.8% у контролној групи. Најјачи предиктивни фактор за дијабетес су биле четири АВ у дијагностичком ОГТТ током трудноће (24).

ADA препоручује селективни скрининг високо ризичних за ГДМ, док *ACOG* подржава скрининг свих трудница. Дијагноза се поставља када су две или више вредности у ОГТТ повишене, али остаје питање шта са једном вредности. Оне са три АВ су најстарије, највишег паритета, ИТМ, ПП 12.5%, ЦР 39.1% и 48% спонтаних порођаја, имале су хипертензију 20.8%, а њих 83.3% је захтевало инсулин како би достигли циљне вредности глукозе. Из литературе *LGA* има 20% у ГДМ, а око 12% у општој популацији. Овде је учесталост *LGA* 20.7% у ГДМ и 14.9% у контролној групи (207).

Универзални скрининг је примењен на 3950 трудница. *GCT* је био позитиван код 1389 (35.2%). ОГТТ је примењен код 1221 *GCT* позитивних, ГДМ је дијагностикован код 284 (23.2%), а такође и код случајно изабраних 391 са *GCT* негативним, где је 25 (6.3%) имало ГДМ. Како је ОГТТ код *GCT* негативних показао одређен број ГДМ, повећана је преваленца на 12.3%. Било је 236 (5.6%) трудница са ниским ризиком. Логистичком регресијом показано је да дијагноза ГДМ значајно корелише са годинама, ИТМ, добитком у ТМ и ПА за дијабетес. 4. *Workshop* користи 7.8 mmol/L као *cut-off*: снижавањем на 7.2 mmol/L побољшава сензитивност (до 100%) али снижава специфичност на 25% (209). Експерти у Северној Америци фаворизују 3ч 100 g ОГТТ, док у Европи 75 g 2ч, тако да ће различити критеријуми наставити да праве конфузију у клиничкој пракси. ОГТТ је *cornerstone* за дијагнозу ГДМ, пошто је скуп, нефизиолошки, лоше репродукцибилности. Током пет година је испитивано 5142 трудница које су радиле ОГТТ: средња ПТМ 3253±615 (1070-5520) g, 30 (9.1%) неонатуса >4 kg, 252 (76.4%) спонтана порођаја, 71 (21.5%) ЦР и 7 (2.1%) спонтаних абортуса или мртворођености, 8 (2.4%) лечено у неонаталној ЈИН (210). Терапија ГДМ је неопходна како би постигли исти перинатални исход као код стриктне гликемијске контроле (211).

HbA1c се рутински одређује ради процене гликорегулације. Животни век *Ер* је 120 дана. Не постоје јасни водичи за одређивање *HbA1c* током трудноће. *HbA1c* се не препоручује рутински за жене са ГДМ. Животни век *Ер* током трудноће је скраћен на 90 дана, тако да његово одређивање може бити у краћим интервалима него у стању ван трудноће. Степен промене *HbA1c* у трудноћи одражава гликемијску контролу за претходних неколико недеља. Стога, одређивање *HbA1c* чешће током трудноће се може употребити за терапијске одлуке у трудноћи компликованој са дијабетес, укључујући ГДМ. Испитиване су 24 труднице са ГДМ, чији је *HbA1c* <7% и током праћења првих 1-4 недеља терапије. *HbA1c* је пао током прве четири недеље терапије код свих испитаница. Средњи пад износио је 0.47±0.3% недељно, а максимални за четири недеље 4.3%. Снижење је било највеће за оне са највишим *HbA1c* на почетку. После првог месеца опадања, стабилизовао се са мањим падом од само 0.05% недељно до краја трудноће. Студија је показала да се брз пад *HbA1c* може постићи током трудноће када је нормогликемија постигнута, а затим након тога одржана током четири недеље (215).

У нашем истраживању је показано да је просечна вредност *HbA1c* у првом триместру највећа у групи трудница са ГДМ, док је током другог и трећег триместра, као и после порођаја највећа у МПГ, а нижа од ГДМ (Слика 4.4.).

Стриктна гликемијска контрола је есенцијална како би минимизирали морбидитет и морталитет мајке и фетуса. *HbA1c* је користан параметар метаболичке регулације, који је повишен у трећем триместру, са идејом да у трудноћи треба да је нижи како би превенирали НИ. Испитивано је 100 трудница без ГДМ (рана трудноћа, око 14. Нг.), и 98 (позна трудноћа, око 33. нг.) са уредним ОГТТ са 75 g, са контролном групом од 145 жена које нису трудне, доби око 30 година. *HbA1c* је значајно нижи у раној, и још нижи у позној трудноћи у односу на контролу. Просечне вредности за контролу износе 4.7-6.3%, за рану трудноћу 4.5-5.7% и 4.4-5.6% за позни трудноћу. Просечан *HbA1c* се није значајно разликовао (контрола 5.5 ± 0.4 , рана 5.1 ± 0.3 , и позна 5.0 ± 0.3). Током нормалне трудноће опадање ГН је у раној трудноћи 6-10. нг., и остаје до краја. Животни век еритроцита у трудноћи је краћи, тако је и *HbA1c* нижи (212).

Бинарном логистичком регресијом је показано да је инсулинемија у 60. минуту једини предиктивни фактор за гестациону хипертензију (*cut-off* 105 *mU/mL*). Мањак ефективног дејства инсулина, типично за ИР може бити одговорно за хипертензију, а ИР је уобичајена особина који повезује хипертензију и ХИ. Инсулин стимулише реналну тубулску реапсорпцију натријума и воде. ХИ се сматра маркером периферне ИР (52).

Испитивано је 281 трудница подељених у две групе: са позитивним и негативним *GCT*, који су даље подељени са позитивним 100 g ОГТТ и једном АВ. Абнормалан *GCT* код 89 (31.6%) и 14 са ГДМ (4.9%). Компликације су се јавиле код 31/80 (38.75%), а у контролној групи 27% (52/192). Код једне АВ компликације су у 3/9 (33.3%) у 1ч, 1/1 у 2ч и 1/1 у 3ч. Процена је да се ГДМ понавља у 30-69% узастопних трудноћа са ГДМ. У овој студији је показано да се код 35.6% трудница ГДМ понавља, слично као у другим. Велика ПТМ је индикативна за лошу метаболичку контролу или одражава озбиљност ГДМ и предиспонира понављање ГДМ (213).

Процена је да ће 16-63% жена са ГДМ развити ДМ2 у наредних 5-10 година од трудноће. *Steinhart* је нашао да поређењем жена са ГН ~ 5.83 *mmol/L*, у односу на оне са >5.83 *mmol/L* имају 11 пута већи ризик од развоја ДМ2. У овим судијама најнижи квантил за ГН ~ 5.2 - 5.3 *mmol/L*, а четврти квантил 6.6 - 6.7 *mmol/L*. Жене у највишем квантилу имају 21 пута већи ризик од развоја ДМ2 у односу на најнижи квантил. *Kjos* је нашао више од два пута повећан ризик за ДМ2 са порастом квантила за ГН. *Buchanan* је показао да су оне са највишим квантилом су имале 15 пута већи ризик за ДМ2 у односу на најнижи. Испитивањем нивоа инсулина у 3ч ОГТТ показана је инверзна удруженост нивоа инсулина и ризика од ДМ2. Студија је показала да нижи нивои у 3ч који упућују на релативну инсулинопенију су удружени са развојем ДМ2. У другој студији, повећан инсулин у 3ч је удружен са значајно нижим ризиком за ДМ2.

Већина жена са ГДМ које касније развију ДМ2, су са највећом кумулативном инциденцом у првих десет година постпартално. Жене са ГДМ имају неколико основних дефеката у метаболизму глукозе који су демаскирани физиолошком ИР у позној трудноћи, укључујући повишену базалну продукцију инсулина и дисфункцију β ћелије. Код ових жена, повишена ГН указује на повећану базалну продукцију и дисфункцију β ћелије.

Повишена вредност 2ч гликемије указује на ИР и ИГТ (214).

На основу резултата ОГТТ са 100 g глукозе поделили смо испитанице у три групе: нормална толеранција глукозе (НТГ), минимални поремећај гликорегулације (МПГ) и гестацијски дијабетес (ГДМ), односно у две групе: нормална толеранција глукозе (НТГ) и патолошка толеранцију глукозе (ПТГ=МПГ+ГДМ). Показано је да је просечна вредност *HbA1c* у првом триместру највећа у групи ГДМ, док је током другог и трећег триместра, као и после порођаја највећа у МПГ, а нижа од ГДМ.

Показано је да гликемија наше опада како трудноћа напредује, да би се после порођаја вратила на вредност као пре трудноће. Током теста оптерећења гликемија у 60., 120. и 180. минути расте како напредује трудноћа. Показано је да је просечна вредност инсулинемије је највећа у првом и другом триместру у групи са МПГ у 60. и 120. минути, а у групи ГДМ у 120. минути, током трећег триместра највећа у 0. и 60. минути у групи МПГ, док је у 120. и 180. минути највећа у групи ГДМ. После порођаја, просечна вредност инсулинемије је највећа у групи ГДМ у 120. минути. Показано је да је просечна вредност инсулинемије током трудноће значајно виша код трудница са ПТГ.

У нашој студији, испитивањем постојања поремећаја гликорегулације током трудноће по триместрима, показан је пораст поремећаја толеранције гликозе са напредовањем трудноће (у другом и трећем триместру). После порођаја све испитанице су испољиле нормалну толеранцију гликозе.

ДМ2 и ГДМ су блиско повезани поремећаји који се карактеришу повећаном ИР. Постоје подаци да деца изложена хипергликемији *in utero* имају повећану инциденцу гојазности и дијабетеса у детињству. Деца мајки са дијабетесом која су рођена *LGA* имају повећану ИР у поређењу са децом рођеном одговарућем за гестациону доб (216).

HAPO студија је дизајнирана да процени повезаност благе хипергликемије мајке и НИ трудноће. Најзначајније запажање је да није апсолутна вредност хипергликемије мајке идентификована као тачка повећаног ризика за НИ. Уместо, повезаност гликемије мајке и ПТМ, ниво умбиликалног С-пептида, као и свих пет секундарних исхода је био континуирано процењиван. У *ACHOIS* студији, 1,000 жена са благом хипергликемијом на основу 75 g ОГТТ са ГН <140 mg/dL (7.8 mmol/L) и 2ч 140-198 mg/dL (7.8-11 mmol/L) су рандомизоване у интервентну групу или рутинску. Интервенција се састојала мониторинга лекара, дијететичара, праћења гликемија и примене инсулина ако је потребно. Рутинска група није имала додатну негу. Озбиљни неонатални НИ су биле ређи у интервентној групи, мада је пријем у ЈИН био чешћи у овој групи. Индуковани порођај чешћи у интервентној, али се степен ЦР није разликовао. Шест недеља после порођаја, интервентна група је имала мању учесталост депресије и бољи здравствени скор статус. *MFMU* је спровео другу велику мултицентричну рандомизовану студију за терапију благог ГДМ. Благ ГДМ се дефинише као две АВ са нормалном ГН <95 mg/dL у 3ч ОГТТ. Преко 900 жена је рандомизовано на рутинску негу или лечење уз нутритивно саветовање, дијету и инсулинску терапију по потреби. Примарни исход перинаталног морталитета се није значајно разликовао. Контролна група је имала значајно већу ПТМ, неонаталну масну масу, степен ЦР, дистоција рамена и гестациона хипертензија или прееклампсија. Укупно, ове студије су показале да код ГДМ постоји значајан ризик за НИ мајке и неонатуса. РВ изабране са циљем смањења перинаталног НИ потичу из *HAPO* студије, у којој је показано јасна линеарна повезаност хипергликемије мајке и перинаталног НИ. Велике проспективне рандомизоване контролисане студије су откриле побољшање перинаталног исхода лечењем благе хипергликемије (87). *HAPO* студија је показала повезаност глукозе мајке у 24-32. нг., ГН или у 60. и 120. минути после 75 g ОГТТ и перинаталног исхода (42).

Као одговор на *HAPO* студију (веза хипергликемије мајке и перинаталног НИ), *IADPSG* су направиле нове препоруке за скрининг и дијагнозу дијабетеса у трудноћи. Кључне компоненте водича укључују препоруке за скрининг високоризичних жена, универзални скрининг 24-28. нг. и скрининг са 75 g ОГТТ (0., 60., 120. минут). *USPSTF* је показао податак о исходу како би препоручили рутински скрининг за ГДМ. Консензус већине професионалних организација и *WHO* препоручују скрининг свих трудница осим оних са ниским ризиком у трећем триместру. Током 1999,

Bevier је показао редуkcију макрозомије после лечења жена са хипергликемијом које су имале абнормални *GCT* и уредан *ОГТТ*, указујући да хипергликемија мајке испод циљних вредности за дијабетес повећава ризик од НИ фетуса и мајке, и да лечење ових жена побољшава перинатални исход. Рандомизована контролисана студија *ACHOIS* је показала да је лечења благе хипергликемије трудница које нису достигле критеријуме за ГДМ, са резултатима *ОГТТ* са 75 g 140-199 mg/dL, конзистентно са ИТГ. Показана је редуkcија НИ у леченој групи у односу на контролну. Рандомизована контролисана студија *Landon-a* је укључила жене које нису достигле дијагностичке критеријуме за ГДМ и где 100 g *ОГТТ* није био уредан. Показана је редуkcија макрозомије, дистоције рамена, ЦР и хипертензије лечењем. Ова студија није дизајнирана да процени ефикасност лечења хипергликемије мајке, али пружа податке и расветљава повезаност концентрације гликемије мајке и перинаталног НИ, на основу којих су постављени нови дијагностички критеријуми и циљне вредности за ГДМ. *HAPO* је показао континуирану повезаност између растућих концентрација гликемије мајке и *LGA*, прееклампсије и ЦР. Такође је показана позитивна удруженост хипергликемије мајке и неонаталне хипогликемије, *C*-пептида у пупчанику, ПП, неонаталне ЈИИ и хипербилирубинемije. Није нађен значајан пораст перинаталне смрти са порастом гликемије мајке (98).

HAPO, мултинационална епидемиолошка студија је обухватила 25,000 трудница, у 15 центара у 9 земаља, које су радиле 75 g 2ч *ОГТТ* у 24-32. нг. Резултати су остали затворени ако је ГН ≤ 105 mg/dl (5.8 mmol/l) и 2ч ≤ 200 mg/dl (11.1 mmol/l). Примарни исход: ПТМ >90. перцентила за гестациону доб, ЦР, неонатална хипогликемија, *C*-пептид врпце >90 перцентила. Секундарни исход: ПП < 37. нг., дистоција рамена или порођајна траума, потреба за неонаталном интензивном негом, хипербилирубинемija и прееклампсија. Показано је да је ризик од НИ фетуса и мајке непрекидно растао у функцији гликемије мајке у 24-28. нг., чак и у границама које су се раније сматрале нормалним. Ови резултати су довели до пажљивог разматрања дијагностичких критеријума за ГДМ. После разматрања 2008-2009. године, *IADPSG*, међународни консензус представника акушерских и дијабетолошких организација, укључујући и *ADA*, су развили измењене препоруке за дијагностиковање ГДМ. Препорука је да се све труднице тестирају са 75 g *ОГТТ* у 24-28. нг. Група је развила *cut points* за гликемију напште, 1ч и 2ч по оптерећењу. Ови нови критеријуми су значајно повећали преваленцију ГДМ, посебно што је само једна, а не две абнормалне вредности довољна да потврде дијагнозу. *ADA* је препознала значајан пораст инциденце ГДМ на основу ових критеријума. Ове промене дијагностичких критеријума су у склопу забрињавајућег светски раширеног пораст стопе гојазности и ДМ. Показано је да жене и са новим критеријумима имају повећан степен НИ слично као и са ГДМ са претходним критеријумима. Значајно је нагласити да око 80-90% жена са дијагнозом ГДМ се могу решити само променом начина живота. *ACOG* је 2011. године објавио да они настављају препоруку за претходне дијагностичке критеријуме за ГДМ. Како у неким случајевима ГДМ може представљати непрепознати недијагностикован ДМ2, жене са анамнезом ГДМ треба скрининговати за ДМ 6-12 недеља после порођаја (69-70). *HAPO* студија је показала да постоји линеарна повезаност ГН, 1ч и 2ч по *ОГТТ* са инциденцом *LGA*, ЦР и *C*-пептида. На основу 1.75 пута повећања инциденце *LGA*, предложени су нови критеријуми, који указују да ће просечно 17.5% популације бити дијагностиковано као ГДМ. Аргументе против је изложио *Ryan*. Израчунао је да са *ОГТТ* критеријумима на основу два пута повећаног ризика за *LGA* уместо 1.75-пута - само 10.5% трудница ће имати дијагнозу ГДМ. Први корак треба да буде имплементација универзалног скрининга како би идентификовали озбиљније случајеве ГДМ (183).

Показана је јака линеарна корелација између повишених вредности гликемије мајке и макрозомије, и повезаност која је остала значајна после прилагођавања за ИТМ, висину. Студија је показала да је ризик од НИ мајке и неонатуса континуирано расла као последица хипергликемије мајке, чак и у опсезима који су раније сматрани нормалним за трудноћу (96). *НАРО* студија је показала јаку позитивну континуирану повезаност глукозе мајке испод вредност за ГДМ, са ПТМ, серумским С-пептидом, и адипозитетом новорођенчета.

Значајна повезаност била је показана за друге исходе, мада су они били слабији. Удруженост глукозе мајке и перинаталног исхода су били независни од година, ИТМ и ПА за дијабетес. Мада се нови дијагностички критеријуми примењују глобално, разлике у фреквенцији дијагнозе и индивидуалном мерењу глукозе која испуњава дијагностичке критеријуме могу утицати на избор стратегије за детекцију и дијагнозу ГДМ у различитим регионима и популацијама (217).

Мада је веза између повећане гликозе мајке и оваквог неонаталног исхода јасна, да ли ГН или ППГ боље корелише са маркерима адипозитета је неизвесно. Анализа је укључила жене дијагностиковане као благ ГДМ (ГН <95 mg/dL и бар 2/3>:1ч 180 mg/dL, 2ч 155 mg/dL, 3ч 140 mg/dL) које су подвргнуте хигијенско дијететском режиму. Медијана ГН две недеље пре порођаја су удружене са повећаним С-пептидом као и *LGA* и макрозомијом.

На основу ових налаза, основно метаболичко стање током раног трећег триместра изгледа да утиче на ризик од ексцесивног феталног раста код жена са благим ГДМ. Када је постигнута еугликемија и током целог трајање лечења не утиче на неонатални исход. Ови налази подржавају значај успостављања и одржавања строге гликемијске контроле код жена и са благим ГДМ (218).

АСНОИС студија о ГДМ је нашла редукуцију озбиљног перинаталног исхода у леченој у поређењу са рутински праћеној групи, што је убедило лекаре да прихвате неки облик скрининга за ГДМ. *USPSTF* је препознала да лечење ГДМ после 24. нг. побољшава исход мајке и неонатуса, као и да још нема довољно доказа да се подржи скрининг свих трудница пре или после 24. нг. Упркос томе, већина лекара користи неки метод за скрининг на ГДМ. Идеално, скрининг протокол ће идентификовати особе са максималним ризиком за НИ.

Универзални скрининг који препоручују бројне организације ће довести да се многи прогласе за ГДМ, без разлике од оних са високим и ниским ризиком за компликације. Јасно је показано да ИТГ у трудноћи није феномен вредности, већ повезан са бројним НИ. Ниједна од ових студија није идентификовала нове клинички релевантне критеријуме за ГДМ. Показано је да лечење ГДМ редукује перинатални исход без значајног повећања ЦР. У Северној Америци је најчешћи двостепени приступ: 50 g *GCT* у 24-28. нг., а затим 75/100 g ОГТТ код позитивног *GCT*. Користи се *cutoff* од 7.8 mmol/L (140 mg/dL) за *GCT*, 14-18% ће имати позитиван тест, и потребу за дијагностичким тестом. Сензитивност и специфичност теста је 80 и 90%. На овај начин ће 20% жена са ГДМ бити недијагностиковано чак и са универзалним скринингом. У већем делу Европе, приступ на основу ФР је најчешћи.

Ограничење селективног скрининга је што је комплекснији и тражи додатна средства. Универзални скрининг ће идентификовати више ГДМ у популацији ниског ризика, али то је клинички мање значајно. Селективним скринингом, повећаће се број детектованих у популацији високог ризика (повећан ИТМ и старија доб), посебно ако се примене нижи критеријуми на *GCT* (219). *НАРО* је истакао да је универзални скрининг најбољи метод за побољшање исхода трудноће, и да хипергликемија може да утиче на фетус и ако мајка нема критеријуме за ГДМ, тако да је боље лечити 'borderline' случајеве (47).

ГДМ дефинисан као “глукозна интолеранција са почетком или првим појављивањем током трудноће,” је предмет знатне контроверзе. Критеријуми за дијагнозу су постављени пре више од 40 година, и, са мањим изменама остали до данас. Они нису постављени да идентификују труднице са повећаним ризиком за перинатални НИ већ за оне које су под већим ризиком за развој дијабетеса после трудноће, или су критеријуми за општу популацију. Једина значајна нелинеарна повезаност је нађена при анализи ГН и неонаталне хипогликемије. *Jorgen Pedersen* је 1952. постулирао да хипергликемија мајке води у феталну хипергликемију, која изазива претерани фетални одговор на инсулин. Од тада је ова хипотеза формирана основу за разумевање патофизиолошких последица дијабетеса током трудноће. *ACHOIS* је показао редукацију перинаталног морбидитета и морталитета када је примењена терапија ГДМ у односу на групу без терапије (64). Резултати на 23,316 жена су показали просечан ИТМ од 27.7 kg/m^2 , гојазност код 13.7% испитаница, њих 16.1% према *IADPSG* имало је ГДМ; 25% оних са ГДМ су биле гојазне. Дистоција рамена/порођајна траума (1.3%), су значајно виши него у групи када су и ГДМ и гојазност присутни. Користећи критеријуме *IADPSG* повећаће се број оних са ГДМ. *HAPO* подржава *Pedersen* хипотезу која наводи да повећана концентрација глукозе мајке показује јаку повезаност са феталним растом и јаку повезаност С-пептида и феталне гојазности. Гојазност мајке показује јаку повезаност са перинаталним НИ, постоји патофизиолошка повезаност са ГДМ. Гојазне жене имају већу ИР у поређењу са нормалном ТМ; стога повећана ИР може бити релевантна развоју прееклампсије гојазних жена и оних које развијају ГДМ. Рандомизоване контролисане студије *Crowther*-а и *Landon*-а за терапију благог ГДМ, користећи актуелне терапијске протоколе у којима само 8-20% благог ГДМ захтева инсулинску терапију, показује побољшање исхода, укључујући смањење ризика од повећане ПТМ и прееклампсије. Добитак у ТМ мајке током трудноће се смањује у групи са леченим ГДМ у поређењу са контролном групом у обе студије. ГДМ мајке и гојазност су независно удружени са НИ. Комбинација ова два фактора, има већи утицај него појединачно. Терапија ГДМ захтева стриктну контролу гликемије, што резултује нижом фреквенцом НИ (220).

Значајне компликације у трудноћи укључују перинатални морбидитет и могућ морталитет. Дијагноза ГДМ идентификује мајку са ризиком за каснији развој ДМ2, а лечење ГДМ побољшава исход трудноће. У *ACHOIS* студији инциденца озбиљних перинаталних компликација (смрт, дистоција рамена, фрактура, парализа нерва) је 4% у рутинској групи, у односу на 1% у интервентној групи. Постоји забринутост да се селективним скринингом на основу анамнестичких и клиничких ФР значајан број ГДМ случајева пропушта. У ранијим студијама, када доб није укључен као ФР, пропустиће се 53% случајева ГДМ. У другој студији, доб >30 година ће резултовати са 22% пропуштених случајева ГДМ. Редукујући године на 25, смањиће се број пропуштених на 7%; тако да број који би требало скриновати расте са 58 на 78%. Новије студије испитивале су шире критеријуме за ФР, нашли су да ће само 3-9% случајева ГДМ бити пропуштено, али треба скриновати 80-90% трудница. *Naylor* је показао да скрининг стратегија *TTHGDP* детектује више случајева ГДМ међу старијим женама са прекомерном ТМ, и пропушта више случајева међу мршавијим млађим женама. *Weeks* је показао да су степен макрозомије, ЦР и дистоција рамена слични као код жена са ГДМ и ФР. Инциденца ГДМ у универзалној скрининг групи је двоструко већа у односу на групу са ФР (2.7 vs. 1.45%). Златни стандард за дијагнозу ГДМ је ОГТТ без обзира како се изводи и са свим недостацима. *Langer* је показао лошији исход код жена које су дијагностиковане касније и неадекватно лечене. Показано је и да је 23% жена са позитивним *GCT* одбило дијагностички ОГТТ. Чак и у студији *TTHGDP*, где им је одмах предочено да ће имати ОГТТ после *GCT*, 10% је одбило ОГТТ (221).

Степен макрозомије у недијабетесној популацији је 7-9%, док је инциденција макрозомије у ГДМ зависна од лечења. Ако није постигнута задовољавајућа гликорегулација, стопа макрозомије износи 20-45%. Макрозомичан фетус је резултат дијабетесне фетопатије и карактерише се органомегалијом (193). Екссесиван фетални раст се дешава у око 50% трудноћа компликованих са ГДМ. Показано је постојање убрзаног феталног раста удруженог са гликемијским профилем мајке. Повећан ризик за развој ДМ2 касније у животу жена са ГДМ износи 20-80%. Показано је да жене са ГДМ имају до осам пута повишен ризик за развој метаболичког синдрома. Метаболички синдром је повезан са повишеним степеном ДМ2 и кардиоваскуларним компликацијама (222). *O'Sullivan* (128) је први указао на удруженост ГДМ и перинаталне смртности. Анализом 1016 трудница са ГДМ показан је повећан перинатални морталитет (3.2%). Фетална смрт расте када је ТМ већа од 4250 g за пацијенткиње без ГДМ, а да је двоструко већа код жена са ГДМ и тежином фетуса на рођењу од преко 4000 g. Уколико је препознат или нелечен, ГДМ може бити удружен са повећаним ризиком за интраутерину феталну смрт (193).

MacNeill (223) је извео ретроспективну лонгитудиналну студију на 650 жена од жена примипара које су имале ГДМ и још једну трудноћу после. Нашао је да се у 35.6% поновио ГДМ. Показано је да су ТМ новорођенчета и тежина мајке били предиктивни за поновљени ГДМ, а *cutoff* вредност гликемије изнад кога је ризик за НИ повећан, од великог је клиничког значаја за увођење терапије и даље лечење. Инциденција макрозомије је највећа у ГДМ групи, али не и у ИГТ групи, процењена на основу гестационе старости на порођају. Хипогликемија и хипербилирубинемиа су значајно чешћи код деце жена са ГДМ, него код деце жена са гестацијским ИГТ. Да би одредили да ли понављани периоди испољавања ИР, на пр. током друге трудноће, доприносе опадању функције β ћелије, што би водило у повећање ризика за настанак ДМ2. *Peters* (224) је испитивао 666 Латино жена са претходним ГДМ. Показана је независна удруженост пораста ТМ, односно, повећања ИР са ризиком за настанак ДМ2. *Damm* (225) је забележио поремећену толеранцију гликозе у 34.4% жена 2-11 година после трудноће компликоване са ГДМ (3.7% ДМ1, 13.7% ДМ2, 17% ИГТ), у поређењу са контролном групом у којој ни једна жена није имала дијабетес, а 5.3% је испољило ИГТ. Независни ФР за каснији развој дијабетеса су: висок ниво ГН при постављању дијагнозе ГДМ, порођај настао више од три недеље пре термина и абнормални ОГТТ два месеца постпартално. Ниска инсулинска секреција при дијагнози ГДМ је, такође, независан ФР. Чак и негојазне жене са претходним ГДМ су имале метаболички профил карактеристичан за ДМ2, ИР и нарушену секрецију инсулина. Због тога се саветује да први ОГТТ треба извести два месеца постпартално како би се идентификовале жене које су са највећим ризиком за развој манифестног дијабетеса. *Lauenborg* (226) је показао да је преваленција МС три пута већа код жена са ГДМ на дијети у односу на контролну групу.

Није јасно да ли лечење благог ГДМ побољшава исход трудноће. Жене које имају благ ГДМ (абнормалан ОГТТ, али ГН $<95 \text{ mg/dL}$ (5.3 mmol/L), су испитиване у две групе: контрола-уобичајена (473), и лечена група (485). Није било разлике у НИ (32.4 vs. 37%), није било перинаталне смрти, постоји значајна редукција ПТМ (лечена и контролна група) (3302 vs. 3408 g), *LGA* (7.1% vs. 14.5%), ПТМ $>4 \text{ kg}$ (5.9 vs. 14.3%), дистоција рамена (1.5 vs. 4%), и ЦР (26.9 vs. 33.8%). Лечење ГДМ довело је до редукције прееклампсије и хипертензије (8.6 vs. 13.6%). Мада није значајно смањена мртворођеност или перинатална смрт, редукован је ризик од феталног прекомерног раста, дистоције рамена, ЦР и ХТА. Фреквенца *SGA* и пријем у ЈИН се нису разликовали. Показано је да је смањен број ЦР у леченој групи, смањена је величина фетуса и број *LGA* (227).

Учесталост ЦР је расла од 5.5% 1970. године до 30.3% у 2005. ЦР носи ризик по мајку: већу преваленцу плаценталних абнормалности у узастопним трудноћама, хируршке ризике, тромбоемболијске догађаје и морталитет мајке, и по плод: јатрогени ПП, порођајна траума и респираторне компликације. ЦР се изводи из разлога: медицинска индикација за оптималан исход или избор мајке. Идентификација жена које су у повећаном ризику за ЦР, као што су жене са ГДМ и смањење ФР је постао важан корак ка смањењу броја ЦР. Жена са анамнезом ГДМ ће вероватно добити у ТМ, и потенцијално је у већем ризику за ЦР у будућим трудноћама. Међу онима које добију у ТМ између трудноћа, 44% са ГДМ током следеће трудноће у односу на 31% код оних које су изгубиле у ТМ од претходне трудноће и 37% које су имале стабилну ТМ. ГДМ, гојазност и ексцесиван добитак у ТМ су независни фактори за ЦР. Преваленца ЦР у следећој трудноћи расте за 5% док је 10% код жена које су добиле у ТМ. *Villamor* је показао да повећана промена ИТМ између трудноћа резултује повећаном ризику од ЦР и других НИ у великој Шведској студији. Гојазност ($\text{ИТМ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) повећава ризик за ЦР 2.5 пута (228).

Бројне рандомизоване мултицентричне студије су показале да лечење благог ГДМ не смањује учесталост озбиљних компликација удружених са дијабетесном трудноћом, као што је редукција настанка макрозомије, степен дистоције рамена, извођење царског реза, прееклампсија или гестациона хипертензија. Анализом података *USPSTF* студије (*U.S. Preventive Services Task Force*) је закључено да постоји недовољно доказа о томе да лечење благог дијабетеса доноси корист. Примарни циљ студије је била анализа исхода, односно настанка перинаталног морталитета. Студијом није показано постојање разлике у перинаталном исходу оваквих трудноћа. Међутим, забележена је значајна разлика у ТМ неонатуса (3,302 vs. 3,408 g) између групе која је добијала инсулин и контролне групе, феталне масне масе (427 vs. 464 g) и учесталости неонатуса тежих од 4000 g на рођењу (6 vs. 14%). Није било разлике у пријему у интензивну негу, превременом порођају, РДС или потребе за интравенском применом глукозе. У исходу који се односи на мајку, лечена група је имала значајнији проценат ЦР (27 vs. 34%). Двадесет година касније, *Langer* (193) је изнео резултате проспективне рандомизоване студије на 2450 жена са ГДМ у којој су поредили конвенционалну (субоптималну) и интензивну инсулинску терапију. Ове праћене групе су имале нижи перинатални морталитет од 4922 контрола без ГДМ. Интензивирана група је одређивала гликемију седам пута дневно и имала сличан исход у односу на контролну групу, док је у конвенционалној групи гликемија праћена само четири пута дневно и забележен значајно већи проценат завршавања трудноће царским резом и развојем макрозомије. Интензиван мониторинг је водио до тога да су пацијенткиње узимале веће дозе инсулина (до 90 *IU*/д) и имале нижи проценат царског реза и макрозомије. Супротно наведеној студији, у студији (*Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project*) нађено је снижење степена макрозомије, али не и степена царског реза у 145 интензивираних лечених жена (90).

Најубедљивији подаци о ефектима терапије ГДМ потичу из *ACHOIS* студије (50), где је испитивано 1000 трудница које су испуниле критеријум за ГДМ и које су лечене дијетом, или по потреби инсулином у једној групи, и стандардним праћењем у другој групи. Циљ је био да се постигне гликемија наше до 5.5 *mmol/L*, а 2ч по оброку до 7 *mmol/L*. Нађена је инциденција озбиљних перинаталних исхода од 1% у интензивно леченој групи у односу на 4% међу женама са стандардном негом. У групи лечених инсулином, било је неколико *LGA* неонатуса, а није било разлике у инциденци мале тежине за гестациону доб. Прееклампсија је била ређа у интервентној групи (12 vs. 18%). Такође, значајан налаз је да је интензивно третирана група имала бољи квалитет живота и нижи степен депресије (105).

Weeks (229) је нашао да су учесталост макрозомије, ЦР и дисточије рамена слични онима у жена са ГДМ које имају ФР. Инциденција ГДМ у групи претходно скринованих жена је била готово двоструко већа у односу на групу са ФР (2.7 vs. 1.45%). Макрозомија, пријем у неонаталну интензивну негу, превремени порођај и хипербилирубинемиа су чешћи у групи са ФР. Истраживачи сугеришу да различиту групу ФР треба применити за селективни скрининг код жена без породичне анамнезе за дијабетес.

Анализом осам рандомизованих клиничких студија (1418 жена), учесталост ЦР се није разликовала у групи са рутинском антенаталном негом, док је постојала поређећи групу лечену са ОА и са инсулинском терапијом. Постоји редукција ризика за преклампсију у интензивно леченој групи. Више жена које су интензивно лечене је имало индукован порођај у поређењу са групом жена на стандардном праћењу. Перинатални исход је био значајно бољи код пацијенткиња које су интензивно лечене (116).

Студије су показале да ГДМ сам за себе, чак и у одсуству макрозомије, има већи ризик за настанак перинаталног НИ. Код људи, интраутерина хипергликемија има, пре свега, ефекат на касне метаболичке последице на потомство мајке, као што је ризик за развој МС у детињству (116).

Биомаркери *CRP* и *IL-6*, су медијатори акутне фазе са предикцијом за ДМ2. Могућа је улога инфламације у дијабетогенези. ГДМ се као и ДМ2 карактерише дисфункцијом β ћелије и ИР (16). Потенцијална патофизиолошка веза ГДМ и ДМ2 је подржана и значајним ризиком код оних са ГДМ да развију ДМ2. ГДМ може представљати пролазни немаскирани или латентни МС, који може постати клинички апарентан касније као ДМ2 (18). ГН и ППГ показују прогресију од НТГ до ИГТ ка ГДМ. *CRP* је највећи код прекомерне ТМ: НТГ (8.8 mg/L), ГДМ (5.5 mg/L), ИГТ (4.4 mg/L), у односу на мршаве ИГТ (4.4 mg/L).

Жене са ГДМ су имале највише инсулинемије, затим оне са прекомерном ТМ са НТГ, ИГТ па оне мршаве са НТГ. *CRP* значајно корелише са ГН, инсулинемијом базно, ИТМ, гојазношћу, али нема повезаности нивоа *CRP* са поремећајем толеранције гликозе. *TNF* индукује експресију *IL-6*, главне детерминанте хепатичке *CRP* експресије (230).

Студије су показале да се дијабетес јавља у око 3-24% после ГДМ у наредних 2-7 година, <50% жена се врати на тестирање. Дијабетес је дијагностикован код 230 (14.1%), а ИГТ код 440 (21.8%) жена. Жене са постпарталним дијабетесом имају лошију акушерску анамнезу, компликовану са ГДМ, макрозомију, мртворођеност или аномалије. Оне су старије, имају ПП (38.3±2.6 vs. 39.0±2.1 нг), али нису теже пре трудноће (30.2±5.5 vs. 29.3±5.7 kg/m²) или на порођају (34.2±6.2 vs. 34.1±5.3 kg/m²). Неонатуси мајки са дијабетесом после порођаја се нису разликовали по ПТМ (3420±689 vs. 3505±600 g), или аномалије (3.5 vs 2.1%) у односу на оне без дијабетеса.

Мултиваријантном логистичком регесијом је показано да постоји шест независних клиничких предиктора за постпартални дијабетес: пораст ГН током трудноће, ГДМ, ранија нг. при дијагнози ГДМ, ранији ГДМ (1,6 пута већи ризик), повећана глукоза у *GCT* (≥ 155 mg/dL, 2.8-3.8 пута већи ризик). ГН >121 mg/dL, употреба инсулина у трудноћи, дијагноза ГДМ пре 19. нг., претходни ГДМ; *GCT* >202 mg/dL су параметри највећег ризика (231). Највећи ФР је у узастопним трудноћама, тако да је степен понављања ГДМ у следећој трудноћи 35.6-70%. 1992., *Gaudier* је испитивао 90 жена са ГДМ, од којих је 52% (47) имало ГДМ у следећој трудноћи, које су имале ИТМ 32.8 у односу на оне без поновљеног ГДМ 28.9 kg/m², и више *LGA* (38 vs. 14%), потребу за примену инсулина (38 vs. 19%).

Закључак је да жене са ИТМ $>35 \text{ kg/m}^2$, са претходним неонатусом *LGA*, и применом инсулина су у повећаном ризику за поновљени ГДМ. Како ГДМ често може бити феномен “врх леденог брега“ (“*tip of the iceberg*”), значајно је размотрити епидемиолошки аспект прве појаве ГДМ за понављање ГДМ и последично дуготрајни ризик за ДМ2. *Sacks* је показао позитивну повезаност ОГТТ и ПТМ на око 3500 трудница. *Langer* и *Mazze* су показали на 246 трудница са ГДМ да су жене које су достигле најниже вредности гликемије током трудноће имале нижу инциденцу *LGA*. *Kim* је нашао да после трудноће са ГДМ, степен overt ДМ иде 2.6-70% у студијама праћено шест недеља до 28 година. Инциденца ДМ2 расте највише у првих пет година, и достиже плато после десет година. 4. *Workshop* је препоручио ретстирање после 6-12 недеља после порођаја. ГДМ је често кулминација годинама непрепознатих немодификоване ФР за дијабетес који воде до клиничких манифестација (232).

Циљ у лечењу ГДМ је превенирати феталну ХИ и побољшати ендотелну функцију редукијом гликемија. Хипогликемија и РДС терминског неонатуса су маркери феталне ХИ. Порођајна траума је потенцијално озбиљна последица макрозомије. Хипербилирубинемиа која захтева фототерапију, ако је повећана је маркер хипоксије и секундарне полицитемије *in utero* или консеквенца порођајне трауме. Низак Апгар скор одражава тешкоће у порођају. ПП је чешћи код хипергликемије (233). ГДМ и ДМ су резултат ИР и неадекватне компензаторне секреције инсулина. Они заједно редукују стимулацију преузимања глукозе од скелетних мишића, и редукују инсулин супресијом липолизе. Масно ткиво је ендокрино ткиво које секретује цитокине, као што су лептин и *TNF*, *IL-6*, који су антагонисти инсулина. Адипоинсуларна осовина регулише раст, апетит, телсни састав и метаболизам постнатално. Мала и велика ПТМ су фактори који предиспонирају ГДМ и ДМ2 у одраслом добу (234).

Показано је да су жене са ГДМ ниже од оних без ГДМ. Ова повезаност ниског раста и високе преваленце ДМ2 и ГДМ указује да ова два типа имају сличну патогенезу која се карактерише са ИР и дисфункцијом β ћелије. Поређењем трудница са једном АВ у ОГТТ са онима са ГДМ или ДМ2, *Anastasiou* је показао линеарну повезаност снижења ТВ и повећања фреквенце абнормалне толеранције гликозе и ИР. Друге студије су показале значајну разлику у ТВ између здравих трудница и жена са ГДМ. Ова директна веза ниског раста и повећаног ризика за ГДМ може бити клинички релевантна. Од 1830 трудница са абнормалним *GCT*, ГДМ је дијагностикован код 293 (16%) жена. Код осталих 84%, изведен је ОГТТ са 75 g. *WHO* критеријуми су дијагностиковали ГДМ код 1121 (61%), док је 416 (23%) трудница имало нормалан ОГТТ (лажно позитиван). Међу трудницама са ГДМ (према *WHO*), 429 (23%) је имало *ADA* критеријуме за ГДМ. Од свих жена са абнормалним *GCT* идентификовано је 1414 (77%) са ГДМ. У поређењу са контролом, оне са ГДМ су знатно старије и ниже, са већом ТМ и ИТМ. Постоји повезаност прегравидне ИТМ и степена толеранције гликозе. Униваријантном логистичком регресијом, ТВ је снажан предиктор за ГДМ, пораст ТВ за 1 cm је довело до смањења ризика за ГДМ за 4.8%. Како би идентификовали независне факторе који повећавају ризик за ГДМ (доб, ТВ, добитак у ТМ, претходни ГДМ, претходно макрозомија и ПА за ДМ2), показано је мултиваријантном логистичком регресијом да су све испитиване варијабле, укључујући ТВ, независно повезане са ГДМ. Ова студија у Пољској је показала да је ТВ повезана са ризиком за ГДМ, и да су ниже жене са ГДМ од здравих (235). Већина ГДМ случајева се открије после средине трудноће као абнормални *GCT*, али око 10% се може дијагностиковати у првом триместру. Широм света се тестирање у првом триместру ради само код високо ризичних. ГН као скрининг уместо *GCT* има предности: лако се примењује, јефтин, репродуцибилан, уз добру сарадњу, поуздан.

Испитивано је 4876 жена, њих 135 (2.8%) имало је ГДМ. *Cut-off* вредности: ГН 83 mg/dL (сензитивност 65.2% и специфичност 67.6%). Мултиваријантном логистичком регресијом (ГН, ИТМ, доб, паритет) је показано је да су ГН, ИТМ значајни и независни ФР за каснији развој ГДМ. Показано је повећање ризика за развој ГДМ од 1,5 пута са сваким порастом ГН за 5 mg/dL, слично као и пораст ИТМ за 3.5 kg/m² (око 9-10 kg). У студији је показано да повећана ГН у првом триместру значајно повећава ризик за НИ трудноће, као LGA и ЦР. Хипергликемија наше је континуум, и није јасан *cut-off* изнад ког се ризик од развоја ГДМ повећава. Жене са ниском ГН и првом триместру имају низак ризик за каснији ГДМ. На пример, ГН <80 mg/dL има негативну предиктивну вредност у 99% за каснији развој ГДМ (236). Студија на 100 жена са ГДМ које су тестиране шест недеља, шест месеци и једне година после порођаја: постпартална евалуација је рађена на толеранцију гликозе, ТМ и *tHol* и TAG. Повишена ГН и/или ИТГ је нађена у 36.5% од 52 учесница које су тестиране после шест месеци, и дијабетес код 17.3%; преосталих 48 жена је одбило да настави тестирање. После шест месеци, повишена ГН или ИТГ је показано код 55.8% а дијабетес код 32.7% жена. После једне године, 46.2% је испољило повишену ГН или ИТГ а 48% дијабетес. Тежина је била већа код оних са повишеном ГН или ИТГ (75.5±15.2 kg) и дијабетес (79±16.2 kg) у поређењу са НТГ (65.3±14.5 kg). TAG мајке су били виши код мајки са интолеранцијом глукозе (181.3±85.9 mg/dL у повишеној ГН или ИТГ и 230.9±90.9 mg/dL у ДМ) у односу на НТГ (147.8±11.2 mg/dL) (237).

Процењиван је статус метаболизма угљених хидрата извођењем ОГТТ, HbA1c и ГН код 231 жена годину дана после порођаја (са претходним ГДМ). Преваленца поремећеног метаболизма угљених хидрата је 45.89% према ОГТТ, 19.05% према HbA1c, 38.1% према ГН и 46.75% према HbA1c-ГН, Користећи ОГТТ као златни стандард, поремећен метаболизам угљених хидрата према HbA1c је показао сензитивност од 83% и 100% позитивну предиктивну вредност. Поремећен метаболизам угљених хидрата према критеријумима HbA1c и ГН показао је сензитивност 83% и 81.48% позитивну предиктивну вредност (238).

Анализа повезаности HbA1c са постпарталном гликемијом у кохорти 277 жена са претходним ГДМ показала је да је 75 (32%) имало повишену ГН, 61 (28%) ИТГ, и 15 (9%) дијагнозу ДМ2 после порођаја. После подешавања за године, паритет, ИТМ пре трудноће >25 kg/m², не бела раса и нг. за први HbA1c, нађен је тренд повећаног ризика за ПГН, ИТГ, и било коју глукозну абнормалност удружено са повећаним HbA1c у дијагнози ГДМ. HbA1c одређиван при дијагнози ГДМ може бити корисно средство за идентификацију пацијената са ГДМ са највећим ризиком од постпарталног развоја абнормалне глукозе (239).

Од 927 жена са позитивним GCT, урађен је 3ч 100 g ОГТТ. Подељене су у 4 групе на основу времена када је рађен GCT: пре 9ч (n=171), 9-11ч (n=288), 11-13ч (n=189), и после 13ч (n=279). На основу ОГТТ, преваленца ГДМ прогресивно опада од групе пре 9ч (26.9%) до 9-11ч (25%) до 11-13ч (21.7%) до после 13ч (21.5%). Међу женама са позитивним GCT, оне тестиране поподне имају бољу метаболичку функцију и нижи ризик од ГДМ у следећем ОГТТ (240).

Студијска популација је обухватила 33,866 порођаја. Жене са леукоцитозом током првог триместра су се породиле значајно раније. Средњи број Le током првог триместра је значајно виши у поређењу пацијенткиња са и без следећег ПП (8.22 vs.7.82). Најбитнији налаз у овој студији је да је леукоцитоза током првог триместра независан ФР за ПП пре 37. нг. Le су значајни медијатори многих процеса, тако да не могу бити специфични предиктори за обстретичке компликације, посебно не за мултифакторијелан процес као што је ПП. Леукоцитоза је једноставан тест током првог триместра који може бити маркер акутне инфекције.

Хипертензија и ГДМ су значајне обстретичке компликације нађене у већем броју у групи са леукоцитозом, и такође су чешћи код жена са МС, према томе, удружени су са већом инциденцом хипертензије, ДМ2 и кардиоваскуларних болести у будућности (121). Значајни нови докази о повезаности глукозе мајке и феталног раста се појављују у последњих пет година. 2002. године *NICE* је указао да је недовољно доказа за универзални скрининг за ГДМ. У исто време, показано је јасно да је код неких жена хипергликемија узроковала фетални НИ. Две значајне студије су испитивале ефекте терапије ГДМ на исход трудноће објављене 2005. и 2009. године су показале се редукцију НИ детекцијом и лечењем поремећаја. Централно место у свим проблемима дефиниције ГДМ је повезаност гликемије мајке и неонаталног исхода, јасно дефинисани у *HAPO* студији. Како расте гликемија мајке, расте и учесталост макрозомије и других компликација. Овај континуум ризика ствара потенцијал за дебату о ниову глукозе на коме треба поставити дијагнозу ГДМ. *IADPSG* користи резултате *HAPO* за разматрање скрининга и дијагнозу ГДМ, са мишљењем презентованим као консензус марта 2010. године. У тој анализи *IADPSG* је поставио *cut-off* вредности за ГДМ на основу кључних исхода студије *HAPO*. Контроверзан резултат овог приступа је што учесталост дијагнозе потенцијално расте на 16-20% трудница. Овај проценат је неприхватљив за многе лекаре, и представља радикалну редефиницију дијагнозе у многим земљама. Озбиљни перинатални НИ (смрт, дистоција рамена, фрактура кости и парализа нерава) су пали са 4% на 1%, уз смањење ПТМ (за 147g), макрозомије (ПТМ >4 kg) и *LGA* (241). Двоструко већи број трудница са дијагнозом ГДМ је без јасног показатеља предности нове класификације. Гојазност мајке представља јачи предиктор за *LGA* бебе од нивоа глукозе, што указује да немају све гестационе хипергликемије исту етиологију. *SGA* бебе имају већи постнатални ризик у односу на *LGA*, тако да ниска ПТМ представља независни ФР за неонатални морталитет (242). *MFMUN* је забележила 7.1% *LGA*.

Пре него нормогликемија, можда би се требало усмерити на еугликемија у свом правом етимолошком значењу: добра гликемија (204). Циљне вредности у 60. и 120. минути од 122 и 110 *mg/dL* за проспективне студије могу ублажити инциденцу феталне макрозомије и *LGA*. Могуће је да је ГН у *HAPO* виша јер су жене прекомерне ТМ (ИТМ $27.7 \pm 6.5 \text{ kg/m}^2$) у поређењу са нашом популацијом нормалне ТМ. Прихватање нижих циљних вредности гликемије не гарантује нижу макрозомију или *LGA* (243).

Студија из 1990. године на 241 трудници са ГДМ које су биле на дијети 1978-1985. Око шест година после трудноће, 3.7% има ДМ1, 14.5% ДМ2 (59% раније недијагностикован), и 19.5% предиабетес (повишена ГН/ИГТ). У контролној групи предиабетес је имало 5.3%. Мада се ризик за дијабетес или предиабетес повећао више од шест пута у односу на контролу, апсолутни ризик је мањи. Жене са претходним ГДМ имају три пута већи ризик за МС. Процењено је да је бар трећина жена са ДМ2 имало ГДМ. ГДМ је један од најбољих предиктора ДМ2. *Pettitt* је показао да одрасли потомци жена са ГДМ имају значајно повишен ризик за ДМ2. Испитивано је 168 одрасле деце мајки које су имале ГДМ на дијети у доби 19-27 година. Међу потомцима, 21% је имало дијабетес или предиабетес (4% ДМ2, 17% предиабетес) у односу на 4% код потомака контроле (1% ДМ2, 3% предиабетес). Показано је да потомци жена са ГДМ имају осам пута већи ризик од дијабетес или предиабетес. Подаци показују да повећана гликемија током трудноће (интраутерина хипергликемија) повећава ризик од будућег дијабетеса или предиабетеса потомства. Већина жена са ГДМ у свету није дијагностикована, што има значај не само на исход трудноће већ и будућност мајке и детета. Бар половина жена са ГДМ ће развити ДМ2 касније у животу и у ризику је за кардиоваскуларне болести.

Интраутерина хипергликемија *per se* промовише повећан ризик за дијабетес потомства. ГДМ је *vicious circle* где ће се преваленца дијабетеса повећавати са генерацијама, без обзира на генетски фактор ризика и друге ФР, захваљујући самој болести (244). Жена са ГДМ имају повећан ризик за обстретичке компликације и развој предијабетеса и дијабетеса у годинама после порођаја. Жене са хроничним дефектом β ћелије не могу да компензују озбиљну ИР у касној трудноћи, и развија се ГДМ, што може довести до феталне хипергликемије и резултовати феталном ХИ, уз анаболичке ефекте који ће изазвати макрозомију. После трудноће, ове жене имају повећан ризик за развој ДМ2. Клиничка обележја ГДМ укључују феталну макрозомију и постпарталну дисгликемију мајке, ИР и дисфункцију β ћелије. У овој студији је показано да жене са *LGA* бебама без ГДМ не показују метаболичку дисфункцију карактеристичну за ГДМ. У поређењу са женама са ГДМ, група без ГДМ са *LGA* је имала ниже гликемије, повећану ИС, и бољу функцију β ћелија три месеца постпартално. У пракси, у раној трудноћи, процена анамнезе претходног порођаја са *LGA* се сматра клиничким ФР за ГДМ у текућој трудноћи. Ово је засновано на претпоставци да је претходна макрозомија због недијагностикованог ГДМ. Тако да је значајно препознати и ГДМ и ИТГ како би регистровали жене са хроничним дефектом β ћелије и ИР, током и после трудноће. Када је постављена Пендерсенова хипотеза 1952. године (да хипергликемија мајке изазива макрозомију преко феталне хипергликемије и ХИ), жене су биле мршавије. У то време хипергликемија мајке је била примарна детерминанта феталног претераног раста. У светлу епидемије гојазности, *Catalano* и *Hauguel-De Mouzon* су указали да гојазност мајке, пре него гликемија, је преобладајући фактор који доприноси ексцесивном феталном расту (245). Они су процењивали повезаност *HbA1c* $\geq 5.7\%$ са ГН ≥ 100 mg/dL и 2ч ≥ 140 mg/dL на 54 жене са анамнезом ГДМ од 6-36 недеља после порођаја. *HbA1c* $\geq 5.7\%$ је имао 65% сензитивност и 68% специфичност за идентификацију повишене ГН или ППГ и 75% сензитивност и 62% специфичност само за повишену ГН. Постпартално тестирање се препоручује женама за анамнезом ГДМ. Неки препоручују само ГН, неки 2ч ОГТТ, 75g, а други *HbA1c*, који не захтева унос глукозе. *HbA1c* може бити промењен у односу на акутно крварење или дефицит гвожђа, који су чести у постпарталном периоду (246). Од 1989-2004. године, преваленца ГДМ у САД је порасла 122%. *HbA1c* може потенцијално идентификовати труднице са већим ризиком за НИ укључујући макрозомију и постпартални поремећај толеранције гликозе. Жене са постпарталним ДМ2 или ИТГ имају средњи *HbA1c* при дијагностиковању ГДМ већи у односу на НТГ постпартално и пораст *HbA1c* од 1% при дијагнози ГДМ (247).

Дијагноза ГДМ и ИТГ помажу у идентификовању жена са повећаним ризиком за ДМ2. ГДМ показује седам пута већи ризик за будући ДМ2, док је око трећина жена са ДМ2 имало ГДМ. *ACOG* и *ADA* препоручују да се жене које су имале ГДМ ретестирају 6-12 недеља постпартално са ГН или ОГТТ са 75 g (који је сензитиван 100% у односу на 67% за ГН). ГН је прихватљивија јер захтева мање времена и лакше се толерише. Критеријум за постпартални дијабетес је сличан као за општу популацију, и може детектовати НТГ, дијабетес, ИТГ или повишену ГН, док ГН не региструје ИТГ већ само ПГН. Такође је препорука *ACOG* и *ADA* да се жене са анамнезом ГДМ рескринују постпартално сваке три године, а оне са ИТГ или ПГН једном годишње. У студији *Retnakaran* на 70 жена са ГДМ, али нормалним ОГТТ три месеца постпартално, њих 17% је имало предијабетес (повишену ГН, ИТГ или оба), када су ретестирани после 12 месеци, у поређењу са 3% од 73 жене са НТГ током трудноће и постпартално. Чак и жене са мањим степеном ИТГ током трудноће су имале повећан ризик за абнормалан ОГТТ после 12 месеци, упркос нормалном ОГТТ после три месеца. ФР за абнормални ОГТТ после 12 месеци укључују повећане: ППГ после три месеца, ИТМ,

LDL, *TAG* и лептин, и нижи *HDL* и адипонектин. Ризици за преддијабетес, ДМ2 и МС континуирано расте са временом, од трудноће. Показано је да ће 16-30% жена са ГДМ развити ДМ2 у периоду 5-10 година постпартално. Мета анализом 20 студија из 2009. године које су укључиле 675,455 жена и 10,859 оних са ДМ2 је показано да је ризик од појаве дијабетеса код жена са анамнезом ГДМ 7.5 повећан. Унутар пет година од трудноће компликоване са ГДМ, жене имају ризик од 4.7 пута, који расте до 9.3 пута код оних које се испитују после више од пет година од порођаја. Већина студија је укључила период дужи од 6-12 недеља постпартално. Како ризик од поремећаја гликорегулације расте после раног постпарталног периода, неопходан је скрининг жена са анамнезом ГДМ сваких 1-3 године, у зависности од претходних налаза. Налази интервентних студија, као *Diabetes Prevention Program (DPP)*, показују да промена начина живота или фармакотерапија могу превенирати појаву ДМ2 код жена са анамнезом ГДМ са патолошким налазом на постпарталном скринингу (ИТГ или повишена ГН). Како је све више трудница старије доби и веће ТМ, могуће је да је део трудница са ГДМ у ствари са недиагностикованим ДМ2 или преддијабетес. Чак и оне које немају критеријуме за ГДМ имају повећан ризик за ДМ2 или преддијабетес. Недавни консензус препоручује скрининг у првом триместру међу женама са повећаним ризиком (248). Жене са ГДМ имају 20-60% ризик од развоја дијабетеса у наредних 5-10 година после трудноће (249). Студија на 50 трудница показала је да није било разлике у добитку у ТМ или ГН. Инсулин базно, С-пептид и СМК су били повишени у групи гојазних током трудноће. *TAG* су били значајно виши код гојазних. ПТМ, нг. и макрозомија се нису значајно разликовали. Ова студија је показала да гојазне жене без дијабетеса (са НТГ) имају веће дневне и ноћне профиле гликемија у односу на оне са нормалном ТМ упркос дијети током целе трудноће. Ова “релативна хипергликемија” гојазних жена са НТГ може допринети ексцесивној феталној масти и делимично објашњава повећан степен макрозомије. Такође, гојазне жене имају веће *TAG* и СМК од нормално ухрањених, што јако корелише са неонаталном гојазношћу (250).

USPSTF је показао да нема довољно доказа за или против рутинског скрининга за ГДМ. Продуктивност је боља када се скринују жене са већим ризиком (селективан), него све жене. Од 900 трудница, 823 (91.4%) је завршило испитивање. Просечна старост 30.5 година, око 40% примипара, старијих од 30 година (68.9%), позитивна ПА за дијабетес (40.6%). Већина (77.9%) је имала један ФР, а 3.5% три и више. *ADA* и *ACOG* препоручују селективан скрининг на првој антенаталној посети, са другим тестирањем од 24-28. нг. НИ по мајку и плод расту са растом хипергликемије мајке. Постоје студије да је ризик од неких НИ и перинаталног морбидитета већи код непрепознатог/нелеченог ГДМ. *ACHOIS* је испитивао да ли лечење ГДМ редукује ризик од перинаталних компликација, и показано је да лечење значајно редукује степен озбиљних перинаталних компликација. У другој студији, ризик од перинаталног НИ је значајно већи код жена са ГДМ него код здравих. Студија са абнормалним *GCT* и нормалним *ОГТТ* је сличан као код ГДМ. Иако немају ГДМ, оне су у ризику за феталну макрозомију и оперативни порођај. Студија је показала да жене са ГДМ и једна вредност у *ОГТТ* имају сличне нивое инсулина и ИР, и значајно се разликују од нормалних. Жене са једном АВ у *ОГТТ* имају значајно повећан ризик за НИ мајке и плода, и лечење ових жена редукује ризик. *LGA* се јавља мало чешће код једне абнормалне вредности (7 vs. 2.6%). Користећи *cutoff* од 130 *mg/dL* за *GCT* повећава се сензитивност са 80% на 90%, а критеријуми *Carpenter*-а и *Coustan*-а повећавају број жена са ГДМ за 54%. Жене са ГДМ имају 30-70% ризик од развоја ГДМ у следећој трудноћи, и већи ризик за развој ДМ2 (251). *ОГТТ* са 75 *g* се користи за дијагнозу *LGA* у Централној Европи, дијагностички критеријуми *WHO* (2ч 140 *mg/dL*) или 4. *Workshop*.

ADA алтернативно ОГТТ са 100 g (ГН >95; 1ч >180; 2ч >155 mg/dL). У граничном ГДМ повећан је ризик од мајчиног и феталног морбидитета (21-24), критеријуми треба да су нижи у односу на ИТГ ван трудноће. Од ФР су значајни и узети у разматрање: анамнеза ГДМ или предиабетеса (ИТГ/ПГН), интраутерина фетална смрт, ПТМ >4 kg, малформације, више од три побачаја, етничка група са високом преваленцом ДМ2, гојазност (ИТМ >27 kg/m²), добијање >10 kg у првом триместру, више од 30 година, позитивна ПА за ДМ2, клинички маркери: гликозурија и LGA; остали: хипертензија (>140/90 mmHg), ХЛП преконцепцијски (TAG >150 mg/dL или tHol >200 mg/dL); претходни ПП (<37. нг.). Њих 24% је имало један ФР, најчешће доб >30 година. ИТМ cutoff 27 kg/m² за гојазност, 25 kg/m² за прекомерну ТМ. Највећи број компликација је код три абнормалне вредности у ОГТТ, док и једна АВ даје повећан степен хипогликемије у односу на НТГ. Средњи HbA1c износио је 5.4±0.03%, а TAG 122.7±4.7 mg/dL код ГДМ после три месеца. У овој студији није се разликовао исход код једне или две АВ. Ризик од ПП и LGA укључујући оне са ПТМ >4.5 kg највећи је код ГДМ са три АВ, које утичу на постојећи нарушени метаболизам глукозе. Иако је ГН најјачи предиктор ПТМ и толеранције гликозе постпартално, свака од три вредности у ОГТТ је независно предиктор мајчиних и феталних компликација. Чак иако су и са једном вредности под стриктном контролом, и даље имају повишен степен компликација. Хипотеза да додатни непроменљиви фактори доприносе повећаном ризику, као што су варијације у циркулишућим адипоцитокинима који снижавају адипонектин или алтерације липидног метаболизма и садржаја масти који повећавају интрамиоцелуларне липиде је показано у ГДМ. Повећање ризика за понављање ГДМ од 3.5 пута и степена ИТГ постпартално захтева тестирање ових жена и код субклиничког ГДМ (252). Учесталост ГДМ расте, али и ФР. Сврха постнаталног тестирања је идентификовати жене са преегзистентним недијагностикованим дијабетесом (253).

Жене са ГДМ и повишеном ГН су у ризику за фетални прекомерни раст и перинатални морбидитет. Универзални скрининг је у САД прихваћен већ 15 година. Данас, 3ч 100 g ОГТТ је у САД доминантан, док већина у свету користи 75 g. ACHOIS је закључио да терапија у ГДМ редукује морбидитет и побољшава квалитет живота. USPSTF је закључио да нема довољно доказа да се процена корист и штета од скрининга и лечења ГДМ. Langer је описао исход трудноћа код 555 трудница са нелеченим ГДМ (дијагноза после 37. нг.) у односу на 1110 жена са леченим ГДМ, као и 1110 здравих жена. НИ је присутан код 59% нелечених, код 18% лечених и 11% здравих. Степен LGA од 29% код нелечених у односу на 11% лечених, што је слично као у контролној групи, а повећане су метаболичке компликације потомства 2-4 пута код нелечених у односу на контролу. Мултиплом логистичком регресијом показано је ГН најпредиктивнији фактор за перинатални НИ нелеченог ГДМ (254).

Испитивано је 228 (од 1038) Јапанки са ГН >7.8 mmol/L са GCT и затим ОГТТ-ом, од којих је 25 са ГДМ према критеријумима Јапанског удружења гинеколога, и још 43 жене према IADPSG критеријумима, тако да је резултат порастао са 2.4% (25/1038) на 6.6% (68/1038). Број беба са ПТМ >3600 g је значајно већи у односу на нормогликемичне (14% vs. 3.8%), тако да су оне са повишеном ГН имале повећан ризик од феталне макрозомије и перинаталних компликација. Показано је да лечење благог ГДМ редукује ризик од феталног прекомерног раста, дистоције рамена, ЦР и хипертензије (255).

Испитивано је 10,283 трудница са 75 g ОГТТ. Према критеријумима IADPSG и ADA идентификовано је 3,875 (37.7%) и 1,328 (12.9%) жена са ГДМ (2,9 пута више). ГН <5.1 mmol/L у ГДМ код 2,975 (28.9%) са 100% специфичности, док је <4.4 mmol/L искључила ГДМ код 2,228 (21.7%) жена са 95.4% сензитивности. ГН независно може избећи ОГТТ код 5,203 (50.6%). Тако да је само 180 (4.6%) жена са ГДМ погрешно

класификовано као здраво. У *HAPO* студији ризик од НИ је био нижи када је ГН <4.4 mmol/L). *IADPSG* критеријум повећавају преваленцу ГДМ три пута у односу на *ADA* (256). *Gonzalez-Quintero* су поредили 2,030 жена са ГДМ и добром контролом гликемије и 1,188 са лошом контролом гликемије. Процент са НИ више од двоструко (57.9 vs. 24.8%) са ГН од бар 123.5 mg/dL у односу на <95 mg/dL. *Seshiah* је скриновао 12,056 узастопних жена, и нашао да ризик је од *LGA* растао са нивоом ГН >80 mg/dL, и значајно растао са ГН >90 mg/dL. *Riskin-Mashiah* на 6,129 жена са ОГТТ-ом у првом триместру са ГН >105 mg/dL. Није било повећаног ризика за *LGA* или макрозомије са порастом ГН >75 mg/dL, а ризик је био значајан са ГН >80 mg/dL. Недавне студије показују да је ПП хипергликемија критична детерминанта за развој крупног фетуса, али и да је препрандијална гликемија сличан фактор у прекомерном расту фетуса, од 29-32 н.г снажан предиктор за *LGA*. Пионирски рад *O'Sullivan* касних 1950. до 1970. године је показао да је ГДМ удружен са бројним НИ, као и да се редуковањем хипергликемије редукује и број крупних беба. *O'Sullivan* је установио критеријуме за дијагнозу ГДМ мерењем гликемије на 752 трудница. 1979. године *NDDG* је направила препоруке за дијагнозу ГДМ, *cutoff* вредности које је поставио *O'Sullivan* су измењене у 105, 190, 165 и 145 mg/dL, док су *Carpenter* и *Coustan* препоручили ниже вредности (95, 180, 155 и 140 mg/dL). ГН од *NDDG* (105 mg/dL) *Carpenter* и *Coustan* (95 mg/dL) су основа за садашње препоручене вредности. *ACOG* сугерише вредност 95 mg/dL као критеријум за почетак инсулинске терапије у ГДМ, као и у прегестацијском дијабетесу. *HbA1c* одражава дуготрајну контролу гликемије, око три месеца. Проспективна студија *Guerin* је показала повећан ризик од мајор и минор аномалија са порастом *HbA1c*. *Lapolla* је показала да *HbA1c* није користан предиктор *LGA* или макрозомије на 611 жена са *HbA1c* одређиван у 24-27. нг. *Kernaghan* је показао негативну корелацију између *HbA1c* и ПТМ на 338 жена са ДМ1 (257).

Студија на 11,825 трудница са ГДМ на основу 100 g ОГТТ од 1999-2006. Постпартално тестирање са 75 g унутар шест месеци од порођаја, резултати категоризовани као НТГ, ПГН и/или ИГТ и дијабетес. Њих 5,939 је тестирано од седам дана до шест месеци, од којих 46% током 6-12 недеља после порођаја. Од 5,857 тестираних, 16.3% (956) имало је ПГН/ИТГ и 1.1% (66) привремен дијабетес. Жене са ГДМ у анамнези су у ризику од понављањем ГДМ (7). Ризик од ДМ2 после ГДМ је од 2-70%. Од 1,154 жена са 75 g постпартално, 810 (70.2%) имало НТГ, 172 (14.9%) ПГН, 75 (6.5%) ИТГ, 71 (6.2%) ПГН и ИТГ и 26 (2.3%) дијабетес. Од 1,065 са 75 g без претходне ГН, 8.1% од 835 са нормалном ГН је имало абнормалну 2ч вредност (ИТГ 7.9%, дијабетес 0.2%), и 16.7% од 921 са нормалном 2ч имало абнормалну ГН (ПГН 16.5%, дијабетес 0.2%). Тестирање после ГДМ даје прилику за клиничку интервенцију како би редуковали ризик од развоја дијабетеса (258).

Испитивано је 2,329 жена. ЦР је повећан код прекомерне ТМ и гојазних, а такође су и хипертензивни поремећаји чешћи. ПТМ код нормалног ИТМ износи просечно 3.46 kg, 3.54 kg код прекомерне ТМ и 3.62 kg код гојазних. Макрозомија је код 15.5, 21.4 и 27.8%, дисточија рамена код 4% (>4 kg) у односу на 0.2% (<4 kg). У студији *ATLANTIC DIP* (4), на 500,000 жена је показан повећани НИ са порастом ИТМ. Степен ЦР је већи код прекомерне ТМ и гојазних. Мета анализа *Stothard* је показала да су гојазне жене под већим ризиком за конгениталне малформације (259). *ADIPS* препоручује да треба тестирати на ГДМ све труднице. Уколико није индикувано раније, потребно је ОГТТ са 75 g урадити на почетку трећег триместра. Преваленца ГДМ је 7%, и постоји комплијанса од 90% за универзални скрининг (221). Неколико студија је нашло 10-15% случајева недијагностикованог ДМ2 међу женама са ГДМ. ИР расте у нормалној трудноћи услед прогресивно растућег нивоа фето-плаценталних хормона као ХР, П, кортизол, ПРЛ и *hPL*.

Панкрес нормално компензује повећавајући секрецију инсулина, али када то организам то не учини, или када инсулинска секреција опада због умањења функције β ћелије, тада се развије ГДМ. Хипергликемија мајке, која је типична за ГДМ, узрокује већи трансфер глукозе ка фетусу, узрокујући феталну ХИ и прекомерни раст инсулин-сензитивних (углавном масног) ткива, са последичним ексцесивним, неуравнотеженим феталним растом, узрокујући више порођајних траума, дисточије рамена и перинаталну смрт. ХИ такође може узроковати бројне неонаталне метаболичке компликације као хипогликемија, хипербилирубинемиа, хипокалцемија, хипомагнезема, полицитемија, РДС и већи дугорочни ризик за дијабетес и гојазност у потомства. Кумулативна инциденца конверзије ГДМ у ДМ2 варира од 2.6-70%. *USPSTF* наводи да, "лимитирани подаци о томе да лечење ГДМ после 24. Нг. побољшава исход мајке и неонатуса". Доказ је чак више проређен за скрининг пре 24. нг. *Langer* је забележио фетални НИ (мртворођеност, макрозомиа, *LGA*, хипогликемија, еритроцитоза, хипербилирубинемиа) код 59% нелечених и 18% лечених жена са ГДМ, и 11% здравих контрола. *ACHOIS* је недвосмислено показао да лечење ГДМ побољшава исход мајке и фетуса. Степен озбиљног перинаталног исхода је значајно нижи у леченој у односу на контролну групу (1 vs. 4%), и квалитет живота је побољшан у леченој групи. 5. *Workshop* сугерише да је капиларна крв пре јела <96 mg/dL (5.3 mmol/L) и 1ч после <140 mg/dL (7.8 mmol/L) 1ч после или <120 mg/dL (6.7 mmol/L) 2ч после. РВ према *ADA* су: пре јела <105 mg/dL (5.8 mmol/L) или <155 mg/dL (8.6 mmol/L) 1ч после, или <130 mg/dL (7.2 mmol/L) 2ч после. *Langer* је показао већи степен макрозомије са средњом глукозом >105 mg/dL, а да ризик од *SGA* када је средња глукоза <87 mg/dL; тако да средњу гликемију треба одржавати 87-105 mg/dL код ГДМ, како би избегли феталне компликације. *Pettitt* је забележио већи ризик од мртворођеност у вези са ексцесивним феталним растом, *Bartha* је нашао да је мртворођеност чешће код жена где је ГДМ дијагностикован у раној него у позној трудноћи; *Aberg* је потврдио ове податке. *Beischer* је документовао већи перинатални морталитет код нелечених у односу на лечене са ГДМ. Повећани степен феталне смрти зависи од озбиљности поремећаја толеранције гликозе и степен гликемијске контроле. *ADA* сугерише да ГН >105 mg/dL носи већи ризик од перинаталног морталитета код ГДМ. *Karlson* и *Kielmer* су наши повећаност нивоа глукозе и перинаталног морталитета, 4% код ГДМ са просечном гликемијом <100 mg/dL, 15% ако је 100-150 mg/dL, и 24% ако је >150 mg/dL (260).

Показано је да хипергликемија мајке води повећаном феталном расту и феталној ХИ. Неонатална хипогликемија и хипербилирубинемиа су чешће код деце мајки са лошом контролом гликемије током трудноће. Показано је да терапија, самоконтрола значајно смањују неонатални морбидитет. ГН од 95 mg/dl се препоручује као дијагностички критеријум за ГДМ. Мултиваријантном анализом је показано да је ГН у ОГТТ значајан предиктор за потребу за инсулином у ГДМ. Насупрот томе, *Tan* је показао да је гликемија у 120. минути у ОГТТ са 75 g бољи предиктор за потребу за инсулином од ГН. *Tranquilli* је показао да присуство бар једне вредности изнад 15% *cut-off* у ОГТТ је удружена са повећаним ризиком за употребу инсулина. *Gruendhammer* је показао да је број абнормалних гликемија у ОГТТ удружен са повећаним ризиком за исход мајке и фетуса (261). *Pettitt* је на 811 Пима трудница показао да перинатални морталитет расте пропорционално са порастом гликемије 2ч у ОГТТ у трећем триместру. *Bartha* је скриновао 3,986 трудница 1996-1998. године и нашао 235 са ГДМ. Код нелеченог ГДМ, ризик од макрозомије је 40%, а *in utero* хипергликемија или ХИ је најјачи предиктор за ДМ2. *Langer* је показао да се оптималан степен *SGA* и *LGA* достиже када је просечна гликемија 87-105 mg/dl. Код нелеченог ГДМ, метаболичке компликације су 2-4 пута чешће у односу на здраве. Фетална ХИ игра централну улогу у развоју дијабетесне фетопатије.

Они под већим ризиком за *LGA* захтевају ниже гликемијске циљеве у односу на конвенционалне, што је засновано на налазу *Langer*–а који је показао да је нижа просечна гликемија током трудноће повезана са нижим степеном *LGA* и кореспондира са повећањем *SGA* (262). На западу је 28% трудница са прекомерном ТМ, а 11% гојазно. У САД, инциденца гојазности у трудноћи је 18.5-38.3%. Нижи ИТМ има протективни ефекат од обстретичких компликација. Ризик од мале ПТМ (<2,500 g) је већи код мршавих жена, а макрозомија је чешћа код гојазних. Студије су показале да гојазне жене имају 18-26% повећану шансу за *LGA*. *Yu* је сугерисао да брз фетални раст индукован ХИ мајке заједно са са плаценталном инсуфицијенцијом могу резултовати *ante partum* смрти фетуса гојазне труднице (263). Трудноћа се сматра дијабетогеним стањем које се карактерише развојем значајне ИР и компензаторне ХИ. Трудноћа може демаскирати чак и мале дефекте у секрецији инсулина, и резултовати прелазом у ИГТ или ГДМ. Ризик од развоја ДМ2 код ГДМ је 1.7% у првој години, 17% за 10 година и 25% за 15 година. *Kim* је показао да кумулативна инциденца расте у првих пет година и достиже плато за 10 година. *Albareda* је показао да кумулативна инциденца 14% за 11 година. Показано је да је употреба инсулина најјачи предиктор за дугорочни развој ДМ2, али и да ГН у ОГТТ није значајан предиктор, а 1ч јесте. Физиолошки, 1ч гликемија одражава прву фазу ослобађања инсулина, за шта се верује да је дефицитно у ГДМ и ДМ2 (264). Фетални раст зависи од серије механизма, трансплаценталног транспорта горива хормона фето-плаценталне јединице и генетских фактора. У нормалних трудница, карактеристичне промене у метаболизму мајке, “*facilitated* анаболизам” и “убрзано гладовање”, обезбеђују нутритијенте за фетални раст да задовољи додатне енергетске потребе фетуса и мајке. Пендерсенова хипотеза сугерише да хипергликемија мајке, у дијабетесу, стимулише фетални панкреас да производи инсулин, који изазива експесиван раст, или макрозомију. Студије показују да добра метаболичка контрола у дијабетесу може да нормализује ПТМ. Показано је да је повећан ризик од абнормалног раста или макрозомија са благим поремећајем толеранције. *Morris* је показао да је *HbA1c* у раној трудноћи (на 48 жена са НТГ и 21 са ГДМ) повезан са степеном макрозомије. *Dielmis* је нашао да *HbA1c* од 20-28. нг. код 46 жена са НТГ, 51 жена са ИГТ, 43 жена са ГДМ и 150 са ДМ1 корелише позитивно са макрозомијом. *Schrader* је показао да *HbA1c* 24-27. нг. није довољно сензитиван да предиктује макрозомију (265). Оптимална контрола гликемије током трудноће је удружена са редукцијом инциденце макрозомије али степен макрозомије остаје 30% упркос томе. Мада је хипергликемија детерминанта експесивног феталног раста у трудноћи компликованој интолеранцијом гликозе, повезаност контроле гликемије и учесталости макрозомије је слабија од очекиване (266).

ACHOIS је показао клиничку ефективност лечења благог ГДМ као и да је квалитет живота мајки био бољи код интервентне групе антенатално и три месеца по порођају (267). Скрининг у трећем триместру је показао значајан број трудноћа са крупним бебама упркос доброј гликемијској контроли. Рани скрининг за ИТГ резултује редукцијом компликација везаних за хипергликемију. Од 741 (17.9%) жена са ГДМ, њих 121 (16.3%) је до 16. нг., 166 (22.4%) 17-23. нг. и 454 (61.3%) жена после 24. нг. Студије су показале повећање масе β ћелија и секреције инсулина код лоше контролираних трудница са дијабетесом до 16. нг. У овој студији, 38.7% их је било пре 24. нг. а 61.3% после 24. нг. Постоје подаци да се око 40-66% жена са ГДМ може открити у раној трудноћи (269). Преваленца повишене ГН је 3-6%, ИГТ 7-29%, и дијабетеса 5-14% 4-20 недеља после трудноће жена са ГДМ. ИТМ популације са ГДМ износи: 60.1% код ИТМ <25 kg/m^2 , 25.6% са прекомерном ТМ (25-29.9 kg/m^2), и 14.3% гојазних (>30 kg/m^2). *CRP* код жена са ГДМ се категорише на: низак ризик (<1 mg/L), средњи (1-3 mg/L), и висок (>3 mg/L) (134).

Показано је да су повишени и *TAG* и *LDL* 6-11 година после трудноће са ГДМ, показано је у студији у Бостону. Просечан *CRP* и *IL-6*, али не *TNF* су били виши у групи са ГДМ у односу на контролу три месеца после порођаја, у Аустрији. У студији у Италији, *CRP* и фибриноген су значајно повишени 1-три године после трудноће са ГДМ (268). Дијагноза благог ГДМ (једна вредност у 100 g ОГТТ) повећава ризик за НИ. *Langer* је показао да активно лечење ових пацијенткиња редукује НИ. *Gezer* је указао да група са позитивним скринингом и негативним ОГТТ ропе за развој компликација. *Schafer-Graf* са ГН. *Mello* је показао тенденцију ка горњим центилима ПТМ са абнормалним *GCT* и затим нормалним и абнормалним ОГТТ. *Wendy* је показао да лечење жена са абнормалним *GCT* побољшава исход редуковањем ПТМ и броја ЦР. ПТМ и степен макрозомије су слични код жена са абнормалним *GCT* и нормалним ОГТТ, али су имали већу учесталост дијабетеса у ПА и ранијег ГДМ у односу на здраву контролну групу (270). ГДМ се у 81-94% враћа у нормалу после порођаја, али постоји повећан ризик за развој ГДМ у следећој трудноћи, као и повећан ризик за развој ДМ2 или предијабетеса (271).

Мета анализа је показала да жене са ГДМ имају шест пута већу шансу да развију дијабетес у односу на НТГ. Предиктивни фактори су степен хипергликемије, претходни ГДМ и ИТМ. Потреба за инсулинском терапијом у ГДМ је предиктивна за каснији дијабетес, као и поновљени ГДМ. Жене са ГДМ које имају хипергликемију наше имају напреднији дијабетогени процес од оних са ППГ, што је у складу са показаним да је ГН најјачи предиктор перзистентног дијабетеса у постпарталном периоду. Нормална трудноћа је стање привремено повишене ИР, која је посебно изражена у касном другом и трећем триместру. Око 15% учесника *DPP* и Финске студије *Finnish Diabetes Prevention Study* су имали претходни ГДМ, учесници обе студије са ИГТ су показали смањење инциденце дијабетеса за 58% применом дијете (272). Процењени ризик за ДМ2 после ГДМ варира 17-63% од 5-16 година после трудноће. Серумски *CRP* је предиктивни маркер за дијабетес. ПП и нг порођаја су описани као ФР али немају значајан утицај на ДМ2 после порођаја. У овој студији, *CRP* мерен после девет месеци од порођаја је удружен са ризиком од постпарталног дијабетеса, и у корелацији је са ИТМ (273). Ризик од перинаталног морталитета није повећан, али од макрозомије јесте. Други перинатални ризици укључују дистоцију рамена, порођајну трауму (фрактуре костију) и хипогликемију. Дугорочни исход код жена са ГДМ укључује ИГТ, гојазност и снижене интелектуалне способности. За жене, ГДМ је јак ФР за ДМ2. Од 1000 испитаница, 490 их је у интервентној групи, а 510 у контролној, исход је 1030 неонатуса. Лечење жена са ГДМ је смањило степен озбиљних перинаталних исхода са 4% на 1% (105).

Мада је трудноћа стање интолеранције угњених хидрата, ГДМ се развије тек код 3-5% трудница. Како напредује трудноћа, расте ИР и ствара се већа потреба за инсулином. Ако ИР постане доминантна, развија се хипергликемија, што се обично деси око половине трудноће, и ИР прогресивно расте до порођаја, када углавном брзо нестане. Као и у ДМ2, ГДМ је повезан са ИР и нарушеном секрецијом инсулина. *GCT* је позитиван код 14-18% трудница са *cut-off* ≥ 140 mg/dL (7.8 mmol/L), и код 20-25% са *cut-off* ≥ 130 mg/dL (7.2 mmol/L), са сензитивношћу око 80-90% за дијагнозу ГДМ. Нижи *cut-off* снижава и специфичност на 25%. Висока преваленца је у Индији (14.3%), Кини (13.9%), Индијки рођених у Аустралији (15%), Азијаткиња у Аустралији (11.9%). *PCOS* се сматра стањем предијабетеса, удружено са преваленцом ИГТ 31-35% и 7.5-10% ДМ2. Степен конверзије од ИГТ до ДМ2 се повећава 5-10 пута код *PCOS*. *MacNeill* је показао да је степен понављања ГДМ 35.6%, мултиваријантном регресијом је показано да ПТМ и ТМ пре следеће трудноће носе предиктивну вредност од понављања ГДМ.

Major је показао степен понављања ГДМ (69% од 78 трудница), посебно са следећим варијаблама: паритет ≥ 1 , ИТМ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, дијагноза ГДМ ≤ 24 . нг., примена инсулина, добитак у ТМ $\geq 7 \text{ kg}$ и интервал између трудноћа ≤ 24 месеци. *Spong* је нашао степен понављања 68% (од 164 трудница са ГДМ). *Nasrat* је испитивао исход код 212 трудница са ИГТ и 212 са НТГ, и закључио да ИГТ не доводи до НИ. Слично, *Ramtoola* није нашао већи перинатални морталитет код 267 трудница са ИТГ. *Moses* и *Calvert* су показали са клинички оптимални ниво гликемије током трудноће треба да буде што је могуће ближи нормалном. *Al-Shawaf* је показао да су труднице са ИТГ гојазније, већег паритета и теже ПТМ од НТГ, а *Roberts* није нашао разлике у инциденци антенаталних компликација између мајки са ИТГ и НТГ (по 135 жена). Мада је ИТГ група имала више индукованих порођаја и ЦР, није било разлике у феталном исходу и неонаталном морбидитету. *Tanand Yeo* на 944 (8.6%) трудница са ИТГ и 10 065 уредних трудноћа, показао да и када се искључе доб и гојазност мајке, ИТГ група је имала значајно већи ризик за индукцију порођаја, ЦР, макрозомију и дистоцију рамена. Могуће је да су неки НИ повезани са ГДМ, као и да неке компликације доприносе ГДМ, посебно блаже форме или ИГТ, су повезане са ексцесом ТМ мајке. *Jacobson* и *Cousins* су показали да добра гликемијска контрола није нормализовала ПТМ, већ је ТМ мајке на порођају једини значајан предиктор ПТМ. *Lao* и *Ho* су закључили да су неке компликације приписане ГДМ, вероватно повезане са гојазношћу мајке, али ИТГ може утицати на ПТМ упркос нормализацији добитка у ТМ. У студији на 2904 трудница показано је значајно повећање дистоције рамена, хитног ЦР, асистираних порођаја, хипертензија и индукција порођаја са повећањем гликемија у ОГТТ.

Mello је испитивао 1615 трудница са универзалним скринингом за ГДМ у два периода. Поделио их је у три групе према *GCT*: (1) 172 са абнормалним у оба периода (2) 391 са нормалним у раном и абнормалним у каснијем периоду (3) 1052 са нормалним *GCT* у оба периода (контролна група). Инциденца *LGA* је значајно виша у првој (40.7%) и другој (22%) групи у односу на контролну (8.3%), и значајно виша у првој у односу на другу новорођенчад прве су имала већу ПТМ од друге и треће, из треће су имали већу телесну дужину (ТД) и обим главе. Прва група је имала нижи обим главе и однос ПТМ/ТД од треће групе. Рана дијагноза ГДМ, у првој половини трудноће је повећава ризик за развој ДМ2. Жене са ГДМ имају 17-63% ризик од ДМ2 у наредних 5-16 година. *Bian* показао дијагнозу дијабетеса после 5-10 година код 33.3% жена са ГДМ, 9.7% (31) са ИГТ и 2.6% (39) нормалних контрола. *Damm* је показао абнормалну толеранцију глукозе код 34.4% (од 241 жена) 2-11 година после трудноће (3.7% ДМ1, 13.7% ДМ2, 17% ИГТ), у односу на контролу (само 5.3% ИГТ).

Независни ФР за каснији развој дијабетеса су висока ГН и ниска нисулинемија при дијагнози ГДМ, порођај више од три недеље пре термина, абнормалан ОГТТ постпартално. Чак и негојазни са анамнезом ГДМ имају метаболички профил ДМ2 (ИР и нарушену секрецију инсулина). Први ОГТТ треба урадити два месеца после порођаја како би открили оне са највећим ризиком. И жене са анамнезом ГДМ и њихова деца су у повећаном ризику од прогресије у ДМ2. *Kim* је показао да је кумулативна инциденца за дијабетес 2.6-70% у периоду шест недеља до 28 година од порођаја (274).

ГДМ је повезан са разним перинаталним компликацијама, најчешће фетални ХИ и убрзани фетални раст. Нормализовањем гликемије може се избећи употреба инсулина и смањити ризик за морбидитет (275). Студија на 4,977 Бразилки са 2ч 75 g ОГТТ у 24-28. нг., према *ADA* критеријумима, две или више вредности: ГН $>5.3 \text{ mmol/L}$, 1ч- 10 mmol/L и 2ч- 8.6 mmol/L , или *WHO* критеријумима ГН $>7 \text{ mmol/L}$ или $>7.8 \text{ mmol/L}$ -2ч. Њих 2.4% према *ADA* и 7.2% према *WHO* су имали ГДМ. Према *ADA* су имале повећан ризик за макрозомију, прееклампсију и перинаталну смрт, према *WHO* макрозомију и прееклампсију.

Њих 10 позитивних према *WHO*, 260 (73%) је било негативно према *ADA*. Њих 22 (18%) позитивно према *ADA* је било негативно према *WHO*. На основу *ADA* ГДМ предиктује 30% повећан ризик за макрозомију, 128% за прееклампсију и 210% за перинаталну смрт. Према *WHO* ГДМ предиктује 45% повећан ризик за макрозомију, 94% за прееклампсију и 59% за перинаталну смрт. *ADA* и *WHO* критеријуми имају своје предности и мане. *ADA* дефинишу строжије и озбиљније стање (276). Асимптоматска хипергликемија у трудноћи обраћа пажњу на значајан морбидитет мајке и потомка. *O'Sullivan* је показао да је перинатални морталитет код жена са ГДМ повећан четири пута. *TTHGP* је показао повећан степен макрозомије и ЦР код нелеченог благог ГДМ. *Sacks* (3) је показао да ако је ГН < 85 mg/dL, већа је макрозомија, и потребан је инсулин у терапији, а већина (50-60%) има ГН 85-105 mg/dL и интермедијаран ризик од перинаталних компликација. Главне компликације мајке са ГДМ су бар 50% већи ризик за дијабетес. Здраве жене компензују ИР повећањем секреције инсулина како би одржали НТГ, жене са ГДМ имају ограничену способност да повећају секрецију инсулина. Перзистентна ИТГ после порођаја је најбољи клинички доступан предиктор будућег дијабетеса (277). Учесталост ГДМ је већа у близаначкој трудноћи (7.7 vs. 4.1%), и већа је вредност 3ч ОГТТ (278). Испитивано је 103 жена са позитивним *GCT*, и негативним ОГТТ. Није било разлике између група за доб, паритет или ТМ око 28-30. или 37. нг. до порођаја, или *HbA1c* око 28. нг. *HbA1c* је био значајно виши у контролној групи око 32. нг., док је ПТМ је било значајно виша у контролној групи. ПТМ значајно корелише са добитком у ТМ мајке, ТМ у 28-30. нг., и ПТМ са *HbA1c* у 32. нг. Није било разлике у компликацијама мајке, ни у начину порођаја (279). Блага хипергликемија мајке је ФР за фетални морбидитет. Степен ЦР је више него два пута чешћи код жена са ГДМ (280).

Од 325 трудница са ФР за ГДМ које су урадиле 75 g 2ч ОГТТ интерпретираних према *O'Sullivan*-у подељених у три групе: уредан (контрола), једна АВ и ГДМ. Исход је био различит код једне АВ у односу на НТГ. Степен *LGA* је био двоструко већи код једне АВ и ГДМ (21 и 24%) у односу на НТГ (11%). Неонатална гликемија <30 mg/dL је била чешћа код једна АВ у односу на контролу (49 vs. 34%) и интермедијарна у ГДМ (40%). Озбиљна незрелост плаценталних вила је била двоструко чешћа код једне АВ у односу на контролу (24 vs. 9%) а најчешћа у ГДМ (33%). Трудноћа са ИГТ има повећан ризик за гојазност, ХИ, хипогликемију и незрелост плаценте (281). Како се активна глуконеогенеза *in utero* не дешава код сисара, глукоза мајке остаје цео извор глукозе за раст фетуса. Пул глукозе мајке и фетуса су у еквилибријуму, и показан је брз трансфер глукозе према концентрационом грацијенту. *Freinkel* је описао трудноћу као стање акцелерисаног гладовања, где постоји брз пад концентрације глукозе мајке током периода наше као и пораст у циркулишућим кетонима. Показано је да пад концентрације глукозе може бити последица немогућности мајке да подржи продукцију глукозе и глуконеогенезу када су повећане потребе; овај допринос глуконеогенезе може бити недовољан да повећа степен продукције глукозе (282).

Већина студија указује на оштећену ИС код жена са претходним ГДМ у односу на контролу. Инсулинска секреција је оштећена, нормална, чак и повишена. Испитивано је 108 жена са анамнезом ГДМ са 38 контрола без ФР за дијабетес и са НТГ током трудноће. Анализирана је ИС и функција β ћелија помоћу два независна теста *IVGTT* и ОГТТ. ИС је нижа код НТГ са оба теста. Оштећења функције β ћелија није била значајна у НТГ према параметрима у *IVGTT*, док су неки параметри у ОГТТ били оштећени. Нормотолерантне жене са анамнезом ГДМ могу имати дефекте у ИС и функцији β ћелија (283). ИТМ код негојазних НТГ је сличан као код оних са ГДМ (20.4±2 и 19.9±2.2). Није било значајних разлика ни код гојазних ИТМ са НТГ у односу на гојазне са ГДМ (27.6±2.4 и 27.6±1.9).

Показана је значајно повишена гликемија у свим тачкама током ОГТТ код ГДМ у односу на НТГ негојазних и гојазних. Гојазне са ГДМ су имале значајно више ГН од негојазних са ГДМ (93 ± 11 vs. 83 ± 8 mg/dL), док су вредности у 30., 60. и 120 мин. биле за поређење. Резултати указују да степен толеранције гликозе код жена са ГДМ одражава степен дисфункције β ћелије (41). Неки сугеришу да су критеријуми у широкој употреби за дијагнозу ГДМ превише рестриктивни и да нижи степен хипергликемије повећава ризик за перинатални НИ. Данска студија на трудницама са благом ИТГ без ГДМ је нашла линеарну повезаност глюкозе мајке после 2ч и ЦР, спонтаног ПП, дистоције рамена и мекрозомије. Студија *TTHS* је показала континуирану повезаност између гликемије мајке и НИ трудноће. *Sacks* је нашао повезаност ГН и 2ч ППГ у 75 g ОГТТ, и макрозомије. *Ferrara* је нашао повећање ризика за озбиљну макрозомију, неонаталну хипогликемију и хипербилирубинемiju са порастом патолошких вредности гликозе према *ADA* критеријумима. Ризик од отежаног порођаја и оштећења мајке или неонатуса је удружен са феталном макрозомијом, и потврђен је у великим студијама (19).

Заступљеност *LGA* износи 13 и 7%. Ако контрола није довољно стриктна, могу се догодити *LGA* и метаболичке компликације, а ако је контрола превише стриктна, фреквенца значајне хипогликемије мајке и *SGA* могу порасти (111). *Verma* је показао да је преваленца МС три пута већа код ГДМ у односу на контролну, после 11 година од трудноће. Труднице са прекомерном ТМ чешће имају потребу за инсулином у терапији због већег степена ИР, и од те групе се пре очекује да развије МС од ГДМ на дијети. Показано је да је ПА а не паритет у ГДМ предиктор за ДМ2. ПА за дијабетес је три пута чешћа код жена са ГДМ (284). 2ч ОГТТ са 75 g са једном АВ има минималне ефекте на перинатални исход. ОГТТ са две или три АВ је удружен са повећаним ризиком за перинаталне компликације. Од 236 трудница, ГДМ има 19 (7%), док 15 (79%) од ових 19 са ГДМ имало позитиван *GCT*, а 4 (21%) са ФР и нормалним *GCT*. У групи са позитивним *GCT* и дијагнозом ГДМ њих 6/15 (40%) је имало и ФР за ГДМ. Осталих 9 (47% од 19 са ГДМ) би остали недијагностиковани на основу ФР. *Coustan* је показао да 35% ГДМ би остало недијагностиковано користећи *GCT* код свих трудница >30 година и млађих са ФР (285). До 24% неонатуса мајки са ГДМ има гликемију <30 mg% у неонаталном периоду. Хипербилирубинемija се јавља код 16% неонатуса, обично је блага и одговара на фототерапију. Појава ГДМ у првом и почетку другог триместра или озбиљан ГДМ у првој половини трудноће може рачунати на развој органа и захтева феталну процену (39). *ACHOIS* је показала да активно лечење ГДМ са ГН и 2ч после 75 g <7.8 mmol/L и 7.8-11 mmol/L, је удружено са нижим степеном озбиљних перинаталних компликација у односу на рутинску негу (1 vs. 4%). Неколико ФР нису независни (године и ИТМ) и многи су недихотоме варијабле (ризик за ГДМ расте са порастом ИТМ) (82).

Упркос добро познатом утицају гликемије мајке на ПТМ, преваленца *LGA* је расла стално током деценија, посебно у трудноћама компликованим ГДМ. Мада је уопште преваленца ПТМ >4 kg 17-29% код нелеченог ГДМ, већина макрозомних беба су од гојазних мајки, без ГДМ. Епидемиолошки подаци указују да је виша ПТМ удружена са вишим ИТМ и каснијом ИТГ у животу, указујући на дугорочне метаболичке компликације потомства. Подаци из *HAPO* студије показују да концентрације глюкозе мајке испод раније прихваћених граница за ГДМ су предиктивне за *LGA* и фетални ХИ. На основу студија *IADPSG* и *ADA* препоручују ниже дијагностичке критеријуме за ГДМ. Ови нови критеријуми *IADPSG* и *ADA* очекује се да повећају преваленцу ГДМ до 18%. Циљне вредности за терапију треба реevalуирати. Ипак, пет деценија испитивања је помогло да се дефинише “нормални” метаболизам глюкозе мајке.

Текући терапијски циљ од 95 mg/dL за ГН, 140 mg/dL за 1ч ПП и 120 mg/dL за 2ч после глукозе су установљени на основу подататка од жена са прегестацијским и ГДМ (286). У овој студији, ГДМ у првој трудноћи је најачи предиктор за понављање ГДМ у другој трудноћи. *Getahun* је показао да жене у поређењу са онима без ГДМ у првој трудноћи, су имале 13 пута већи ризик од ГДМ у другој трудноћи. Такође, оне са ГДМ у првој, али не у другој, су имале шест пута већи ризик за ГДМ, оне без ГДМ у првој, а имале у другој, имају 15 пута већи ризик за ГДМ, оне које су имале ГДМ у првој и другој трудноћи имају 26 пута већи ризик за ГДМ у трећој трудноћи (50).

У нашој студији, показано је да пацијенткиње са НТГ најчешће имају повољан исход трудноће, а како напредује поремећај толеранције гликозе, од МПП до ГДМ, тако и расте број трудноћа са неповољним исходом (Слика 4.20.).

5.2. Анализа параметара липорегулације током испитиваног периода

ИР и ДМ2 су удружени са липидним абнормалностима, сниженим *HDL*, преминацијом *LDL* и повишеним *TAG*. Дислипдемија се често среће у трудноћи компликованој са ГДМ. Само *TAG* су повишени код ГДМ у односу на контролу у студији *Koukkou*. Како су липиди одређивани по постављању дијагнозе ГДМ, питање је да ли је дислипдемија патогенетски ФР или последица поремећаја. Испитивани су липиди у раној трудноћи како би проценили ризик за ГДМ. *Montelongo* је показао да нема разлике у првом, другом или трећем триместру за *TAG* или *tHol* између жена које развију ГДМ или остану НТГ. *Nolan* је показао да су *TAG* у првом триместру предиктивни за толеранцију глукозе у позној трудноћи слично као и код жена које нису трудне. Жене са *TAG* $>137 \text{ mg/dL}$ имају шест пута већи ризик за развој ГДМ у односу на оне са *TAG* $<96 \text{ mg/dL}$. Показана је позитивна повезаност повећаних *TAG* и повећаног ризика за ГДМ. Повезаност осталих липида није евидентна са развојем ГДМ. *Bartha*, је показао да жене са ГДМ имају већи *HDL* ($82.4 \pm 49.1 \text{ mg/dL}$ vs. $63.8 \pm 21 \text{ mg/dL}$) и нижи *LDL* од контроле ($114.8 \pm 50.3 \text{ mg/dL}$ vs. $142.8 \pm 36.8 \text{ mg/dL}$), док су *tHol* и *TAG* били слични у обе групе. *Toescu* је показао да жене са ГДМ дијагностиковане у раној трудноћи имају значајно више *TAG* у другом триместру у односу на НТГ ($2.3 \pm 0.2 \text{ mmol/L}$ vs $1.5 \pm 0.1 \text{ mmol/L}$), што указује да хипер *TAG*, вероватно повезана са ГДМ може бити присутна у раној трудноћи. *Nolan* је показао јако позитивну корелацију *TAG* са толеранцијом гликозе, посебно од 9-12. нг. *Montelongo* је показао да нема разлике између жена са ГДМ и контрола у првом, другом и трећем триместру за *TAG*, *VLDL*, и *HDL*. Неки истраживачи су постулирали да оксидативни стрес, секундарно и дислипдемија, могу довести до дисфункције β ћелија и супресије експресије инсулинског гена. Резултати показују да хипер *TAG* у трудноћи може бити предиктивна за ГДМ. Ако се *TAG* $>96 \text{ mg/dl}$ дефинише као *cut-off* за позитиван скирининг за ГДМ, сензитивност/специфичност/позитивна и негативна предиктивна вредност износе 91.5/34.2/7.5 и 98.6%, што указује да повишени *TAG* сами не могу бити довољни за идентификовање оних са повећаним ризиком за ГДМ. Липиди имају значајну улогу у патогенези преклампсије и МС. Показујући повезаност повишених *TAG* и ризика за ГДМ ће појачати тезу повезаности ГДМ и МС (77). Постоји подршка за хипотезу “феталног порекла“ која повезује хипертензију одраслих, ИР и дислипдемију са нежељеним интраутериним стањем током трудноће које може бити удружено са диспропорционалним феталним растом, који предиспонирају каснију гојазност. Код жена са прекомерном ТМ, фетални раст је одређен само малим распоном вредности глукозе мајке, и нормализација феталног раста се може постићи применом инсулина.

У трудноћи која није са дијабетесом, TAG мајке корелишу са ПТМ. Ова студија је испитивала потенцијалну везу гликемије мајке и липида са интраутериним метаболичким окружењем и феталним растом током позне трудноће у добро контролисаних трудница са ГДМ. Показано је да липиди мајке, али не и гликемија, корелишу са феталним растом током трећег триместра. СМК и TAG мајке мерени пред порођај су предиктори LGA. ПТМ независно од ИТМ мајке, и СМК, TAG корелишу са вредностима у пупчанику. Пупчаник SGA неонатуса су имали високе TAG, док LGA имају повишене СМК, висок однос инсулин/гликемија и ниске TAG. TAG и СМК корелишу са феталним растом током трудноће и неонаталним атропометријским мерама. Повишени TAG мајке су одлика трудноће, иако директно не пролазе плаценту, присуство липопротеинских рецептора, везујућих протеина за МК, и активност липаза у плаценти дозвољава трансфер МК мајке до фетуса. Показано је да концентрација TAG мајке у трећем триместру јачи предиктор за ПТМ од гликемија. Langer је показао да додатак инсулина у терапији ГДМ како би смањили степен макрозомије код гојазних трудница са НТГ, је део резултата антилиполитичког ефекта инсулина. На овај начин ће се смањити СМК и TAG, редукујући потенцијалан ефекат на феталну масну масу, што даље објашњава нормализацију степена макрозомије. Резултати су у складу са налазима Kitijama Knorr, који су показали да високи TAG мајке предиктују макрозомију независно од ИТМ мајке. Потенцијални ефекат липида мајке за развој фетуса је што су СМК и TAG у пупчанику чврсто повезани са липидима мајке. У другој студији, исти аутори су показали да су повишени TAG, tH_{ol}, apoB100 само код гојазних мајки и њихових макрозомних беба. Најизразитији налаз је да фетални TAG негативно корелишу са ПТМ, резултујући значајно вишим TAG код SGA, у односу на LGA или нормалну ПТМ. Постоје подаци да су повишени TAG код неонатуса заосталих у расту. Познато је да су липидне абнормалности у детињству предиктивне за одраслу доб. Ефекат поремећеног метаболизма липида мајке на метаболичко окружење фетуса и фетални раст може имати дугорочне последице (287).

Одређивани су липиди код 482 жена током трудноће и три месеца постпартално. Група са ГДМ (136), са ИТГ (89), абнормални GCT са нормалним ОГТТ (170), и нормалан GCT са уредним ОГТТ (87). У трудноћи није било значајне разлике међу групама у укупном и LDL, TAG, apoB, apoA1 три месеца постпартално сваки од параметара је прогресивно порастао, нормалан GCT НТГ до абнормалног GCT НТГ до ИТГ до ГДМ: tH_{ol}, LDL, TAG. Мултиплом линеарном регресијом је показано да је ГДМ је независан предиктор постпарталног tH_{ol}, LDL, TAG, и односа tH_{ol}/HDL. ИТГ је независан предиктор постпарталног односа tH_{ol}/HDL, док три месеца постпартално постоје значајне разлике у tH_{ol}, LDL, TAG, односу tH_{ol}/HDL који прогресивно расту од нормалне GCT НТГ групе до абнормалне GCT НТГ до ИТГ до ГДМ. Подаци указују да жене са ГДМ и НТГ имају више атерогени липидни профил и тако могу допринети повећаном ризику за кардиоваскуларне болести. Неке студије не показују разлике у липидном профилу ГДМ/НТГ, друге показују повећане TAG, снижен HDL и нижи LDL. А доследни резултати указују да липиди су повишени у односу на постпарталне код жена са и без ГДМ, вероватно осликавајући физиолошку адаптацију липидног метаболизма у трудноћи. Због физиолошке up-regulation у трудноћи, постпартални липидна процена је значајнија јер може бити градијент будућег кардиоваскуларног ризика. Неке студије су показале да су жене са анамнезом ГДМ у повећаном ризику за МС у првој деценији постпартално. Показана је независна повезаност ГДМ, сниженог HDL и повишених TAG. Раније студије нису нашле разлику у LDL између жена са и без ГДМ у прве три године постпартално, мада је повишен LDL нађен код жена са ГДМ пет година постпартално.

Жене са ГДМ имају атерогени *LDL* фенотип. ГДМ је независтан позитиван предиктор постпарталног *tHDL*, *LDL*, *TAG*, док је ИТГ предиктор повишеног *tHDL/HDL*. Жене са ГДМ и ИТГ имају више атерогени липидни профил три месеца постпартално што доприноси повећаном ризику за будуће кардиоваскуларне болести (288).

Darmady и *Postle* су одређивали *tHDL* и *TAG* пре, током и после трудноће, нашли су да *tHDL* и *TAG* опадају око 7. нг. и прогресивно расту до термина. У ГДМ, посебно током трећег триместра показана је удруженост пораста *TAG* и опадања *HDL*. Жене са ГДМ имају повећане *TAG* и нижи *LDL*. ГДМ се карактерише многим метаболичким променама које преводe физиологију у патофизиологију (38).

У нашем истраживању је показано да током трудноће, вредност *tHDL* се просечно повећава за 42% у другом триместру, за 59% у трећем триместру, и 27% после порођаја у односу на вредност пре трудноће (и у првом триместру). Током трудноће, вредност *HDL*-холестерола се просечно повећава за 30% у другом триместру, за 22% у трећем триместру, и 2% после порођаја у односу на вредност пре трудноће (и у првом триместру). Током трудноће, вредност *LDL*-холестерола се просечно повећава за 45% у другом триместру, за 71% у трећем триместру, и 51% после порођаја у односу на вредност пре трудноће (и у првом триместру).

Током трудноће, вредност *TAG* се просечно повећава за 55% у другом триместру, за 114% у трећем триместру, и 16% после порођаја у односу на вредност пре трудноће (и у првом триместру), (Слика 4.14). Показано је да како трудноћа напредује, просечне вредности параметара липорегулације расту, да би се после порођаја вратиле на вредност као пре трудноће (Слика 4.15.).

Трудноћа ствара пролазну ИР, која се манифестује као повишена ППГ, ХЛП у форми *TAG*, *LDL*, СМК и убрзане кетозе. Недијабетесна трудноћа се одликује и повишеним *PAI-1*, *TNF* и *CRP*, који су маркери повишеног инфламаторног одговора. Субклиничка инфламација је удружена са ИР у групи повећаног ризику за дијабетес, и биомаркери акутне фазе могу предвидети инциденцу новооткривеног ДМ2. У двогодишњој студији на 396 пацијената оба пола са ХЛП, гојазношћу или ПА за дијабетес, њих 271 имало је НТГ, ИГТ 82, асимптоматски дијабетес 43. ГДМ је изгледа појављује удружен са прекомерним урођеним имуним одговором (289).

Не постоје подаци који подржавају порођај пре 38. нг., као ни индикацију да ли јесте или није већи ризик од перинаталног морбидитета/морталитета код добро контролисаног ГДМ ако трудноћа пређе 40. нг. Постоје подаци да порођај после 38нг. води до повећања *LGA* без смањења степена ЦР. Порођај *LGA* фетуса, уз ГДМ носи повећани ризик од порођајне трауме у односу на здраве. Перзистентна хипергликемија у раном пуерперијуму је ретка, искључује се тестирањем: ГН >126 *mg/dL* (7 *mmol/L*), или ППГ >200 *mg/dL* (11.1 *mmol/L*).

Потребно је ретестирање 6-12 недеља после порођаја жена са ГДМ, и сваке три године. Око 35-60% жена са ГДМ ће развити ДМ2 у наредних десет година. Потребан је периодичан ГТТ због ниске сензитивности ГН за детекцију ИТГ и дијабетес (51).

У нашој студији, највећи број порођаја је обављен вагиналним путем (79,2%). Најчешће је порођај обављен у 39. недељи гестације. Од компликација порођаја најчешће су: хипербилирубинемија (54,5%), хипогликемије (18,2%) и респираторне компликације новорођенчади (10,4%), (Табела 4.28.). Компликације порођаја у испитиваној популацији су обухватиле и: једну фрактуру клавикуле, две асфиксије неонатуса и два порођаја праћена конвулзијама неонатуса. Употреба антибиотика код новорођенчади је доста заступљена (Табела 4.25.).

Готово све жене са ГДМ (>90%) су нормогликемичне после порођаја. Али оне су у ризику за поновљени ГДМ, ИГТ и дијабетес. Трећина до две трећине жена са ГДМ ће имати ГДМ у следећој трудноћи, и оне су старије, мултипаре и имају већи пораст у

ТМ између трудноћа. Већа ПТМ и већа ТМ пре трудноће су удружене са понављаним ГДМ. Око 20% жена са ГДМ имају ИГТ током раног постпарталног периода. Кумулативна инциденца дијабетеса у будућности је од 2.6-70%, са највећим порастом ризика у првих пет година после порођаја, а плато је после десет година. Обим струк/кук и ИТМ су најјачи антропометријски параметри удружени са развојем ДМ2 код жена са анамнезом ГДМ. ДМ2 се развија код 50-75% гојазних жена са анамнезом ГДМ у односу на испод 25% код оних са оптималном ИТМ после порођаја (47).

ГДМ представља један од најчешћих поремећаја у трудноћи (112). Ефекти хипергликемије код мајке су удружени са развојем метаболичких проблема, укључујући настанак ДМ2 у потомства. Интервентне студије код жена са претходним ГДМ су ретке, али постоје подаци о користи спровођења измењеног животног режима код пацијенткиња са ИГТ. Женама са ГДМ треба саветовати да смршају после трудноће, уколико су гојазне, да се здраво хране и имају редовну физичку активност. Промена животног стила је вероватно ефективнија од фармаколошке интервенције у превенцији дијабетеса. Потребно је да се свим женама са претходним ГДМ саветује редовна провера толеранције на глукозу, липидног профила, ТМ и крвног притиска. Због тога је потребно успоставити континуирани програм праћења жена са претходним ГДМ.

5.3. Анализа параметара функције штитасте жлезде током испитиваног периода

Током претходних деценија, обсервационе студије су показале да постоји повезаност између тироидне дисфункције током трудноће и НИ, као и каснијих развојних неуролошких проблема код потомства. Ови ефекти су најизраженији ако се тироидна дисфункција испољи током првог триместра. Жене са ТАИ су такође у повећаном ризику од компликација у трудноћи, депресије или деце са когнитивним проблемима. *Negro* је на 4562 труднице поредио два приступа: универзални скрининг и откривање случајева (*case-finding*) високог ризика како би регистровали тироидну дисфункцију током трудноће. Универзални скрининг није регистровао повећање степена обстретичких и неонаталних компликација у односу на групу високог ризика. Амерички Водич за тироидеу током трудноће је препоручио коришћење триместар специфичне РВ за *fT4* и *TSH* ради дијагностиковања дисфункције. Аутори описују *TSH* као најтачнији индикатор тироидне функције у трудноћи, али не препоручују универзални скрининг са *TSH* (290). Актуелне студије се фокусирају на потенцијални утицај СХ на мајчино и фетално здравље, удруженост СА И ПП еутироидних жена са потизивним ауто *At*. Како би се задовољиле повећане метаболичке потребе током трудноће, тироидеа се адаптира променама у секрецији тироидних хормона (138).

Недавне студије су показале да је у око 95% вредност *TSH* у првом триместру без тироидне болести 0.03-2.5 *mIU/L*. Експертско мишљење се залаже за следеће препоруке триместар-специфичне вредности *TSH*: 0.1-2.5 *mIU/L* (први триместар), 0.2-3.0 *mIU/L* (други), и 0.3-3.0 *mIU/L* (трећи) (160). *Panesar* је показао у проспективној студији на 343 Кинеске труднице да је РВ за *TSH* у првом триместру 0.03-2.3 *mIU/L*. *Pearce* је испитивао 585 трудница у Бостону са негативним *At* (први триместар), 95% је имало *TSH* 0.04-3.6 *mIU/L*. *Gilbert* је испитивао 1817 Аустралијских трудница са негативним *At* од 9-13. Нг. и нашао РВ 0.02-2.15 *mIU/L*. *Stricker* је скриновао 783 трудница у Женеви са негативним *At* и нашао РВ 0.08-2.83 *mIU/L* (173, 175).

Код испитиваних 5805 трудница, горња граница за *TSH* је износила је 2.5 (медијана 2.7-3.5 *mU/L*). РВ за *fT4* је од 11-22 *pmol/L*. РВ за *fT3* је била униформна током гестације 3.4-7 *pmol/L* (168).

Испитивано је 5520 жена током првог триместра: 4.3% жена са *fT4* мањим и 2.5% жена са *fT4* већим од РВ. Код жена са ниским *fT4*, 62.7% их је имало позитивна *TPOAt*. Повишен *TSH* је такође био удружен са позитивним *At*. Код трудница са *TSH* >3.67 *mU/L*, било је 44.1% жена са позитивним *TPOAt*, у групи са *TSH* <0.06 *mU/L*, било је 10.1% са позитивним *TPOAt*. Од испитиваних, било је 2.93% жена са ниским, и 4.5% са високим *TSH*. Позитивна *TPOAt* су била у 11.2%. РВ за *TSH* износи 0.062-3.67 *mU/L*. *Vaidya* је израчунао РВ 0.09-3.03 *mU/L*, остали аутори су одредили сопствене РВ од 2-5 *mU/L*. Неки аутори су установили триместар специфичне РВ, и потврдили ниже вредности *TSH* у првом триместру, који је под утицајем тиротропне активности повишеног *hCG* у првом триместру. Преваленца хипотироидизма у трудноћи је 0.3-0.5% и 2-3% за *CX*. *Negro* је показао већу преваленцу *TPOAt* код старијих жена (145). Медијана *TSH* код 1126 жена је нижа у првом него у другом триместру (1.00 *vs.* 1.29 *mIU/L*) (291).

Код 1198 трудница без тироидне болести је у 85.22% имало нормалну у вредност *TPOAt* и *TGAt*, док је нађено 177 (14.77%) трудница са позитивним *TPOAt* и *TGAt*; РВ за *fT3* (3.38±0.52, <11. нг.), 3.45±0.54 (11-20. нг.), 3.32±0.43 (21-30. нг.), 3.21±0.53 (31-36. нг.) и 3.23±0.41 *pg/mL* (>36.нг.; *fT4* (1.10±0.14, <10. нг.), 1.04±0.14 (11-20. нг.), 0.93±0.12 (21-30. нг.), 0.90±0.13 (31-36. нг.), и 0.80±0.21 *ng/dL* (>36. нг.); *TSH* 1.12±0.69 (<10. нг.), 1.05±0.67 (11-20. нг.), 1.19±0.6 (21-30. нг.), 1.38±0.76 (31-36. нг.) и 1.46±0.72 *μIU/mL* (>36. нг.). Труднице са високим *TPOAt* и *TGAt* су имале средњу вредност *TSH* већу од оних са нормалним *At*. Њих 1021 са уредним *At* су имале вредности *TSH* и *fT4* различите у зависности од триместра са значајним разликама по триместрима, осим за *fT3*. Значајно је имати РВ по триместрима, посебно за *TSH* и *fT4*, и посебно први триместар. За разлику од ових резултата, *Kuriokaet* је забележио редуковане нивое *fT3* и *fT4* и повишен *TSH* како трудноћа напредује, и *Kumar* *TSH* вредности које су расле стално са сваким триместром, и *fT3* и *fT4* који расту у првом и другом али падају у трећем триместру. Такође се *TSH* разликовао према старости мајке (292).

Еутироидне жене имају драматичне промене у потребама за продукцијом тироидних хормона на почетку првог триместра трудноће. Ове промене су значајне за фетални неуролошки развој као и здравље мајке и остварење успешне трудноће у термину. Триместар специфичне РВ за популацију САД су: за *T4* 141.35, 152.95, и 142.65 *nmol/L*, док су вредности за *TSH* 0.91, 1.03 и 1.32 *mIU/L* (293).

Negro је испитивао групу еутироидних жена у првом триместру: од 984 трудница, њих 11.7% су имале позитивна *TPOAt* (у складу са другим резултатима), које су подељене у две групе: 57 је лечено ЛТ од 12. нг., док је 58 било без терапије. Њих 869 *TPOAt* негативних су контролна група. У поређењу са нелеченим трудницама, показанао је значајно смањена инциденца СА у леченој групи (3.5 *vs.* 13.8%) и смањен степен ПП (22.4 *vs.* 7%).

Ова студија је показала терапијски ефекат примене ЛТ жена са ХАТ. Универзални у односу на селективни скрининг за тироидну болест у трудноћи је контроверзан. Жене које су у ризику треба скриновати пре или у раној трудноћи, са одређивањем *TSH* и *TPOAt*, ако је *TSH* повишен, потребно је одредити и *fT4*. Позитивност *At* је чест налаз жена у репродуктивном периоду, која обухвата око 10%, и и најчешћа је АИ болест. *Negro* је показао већу учесталост губитка трудноће код жена код *TPOAt* негативних жена са *TSH* у интервалу 2.5-5 *mIU/L* у првом триместру, у односу на оне са вредности <2.5 *mIU/L* (6.1 *vs.* 3.6%).

Развој хипотироидизма се може предвидети на почетку трудноће основу *TSH* и *TPOAt* (*TSH* > 2 *mIU/L* и/или висока *TPOAt*) да ће се развити тироидна дисфункција. Ово дозвољава да се спекулише да је еутироксинемија значајна у раној трудноћи како би се избегли СА и омогућио нормалан плацентални развој и функције током трудноће како би избегли ПП (146). У обсервационој студији на 9000 трудница у САД, њих 2.2% је имало *TSH* ≥ 6 *mIU/L* и 0.4% *TSH* ≥ 10 *mIU/L* од 15-18. нг. У студији трудница у другом триместру, преваленца феталне смрти је четири пута већа код мајки са *TSH* ≥ 6 *mIU/L*, у поређењу са *TSH* < 6 *mIU/L* (3.8 vs. 0.9%), док је код жена са *TSH* > 10 *mIU/L*, износила 8.1%. Повезаност СХ и обстретичких компликација је потврђена у студији *Casey* на преко 17,000 трудница (СХ присутна у 2.3% испитиване популације), које имају 2-3 повећан ризик за компликације у односу на еутироидне мајке. *De Vivo* је забележио да се међу женама са СА пре 12. нг., фетални губитак дешава раније код оних са СХ него код еутироидних жена (6.5 vs. 8.2. нг.). У овој студији нађено је да од 176 трудница позитивна тироидна *At* има 11.5%, од којих 3.8% има СХ (294).

Позитивна серумска тироидна *At* су честа код жена у репродуктивном периоду, и могу бити удружена са абнормалном тироидном функцијом. Серумска анти *TGAt* и анти *TPOAt* су нађена у 10-11% опште популације у САД, са већом преваленцијом код жена и код старијих. Антитироидна *At* могу означавати ограничену тироидну функционалну резерву, указујући на удруженост позитивности *TPOAt* и компликација. Продукција тироидних хормона расте у трудноћи и расте потреба за уносом јода (134). Инциденца СА у групи трудница са СХ је била већа него у групи са нормалним *TSH* (15.48 vs. 8.86%).

Није нађена значајна повезаност између СХ и осталих компликација (ТИХ, ПП, анемија, постпартална хеморагија, низак Апгар и ниска ПТМ. Терапија ЛТ је смањила инциденцу СА код трудница са СХ, што није статистички значајно у односу на оне без терапије са СХ. Ниједна са терапијом није имала ПП, ниску ПТМ и низак Апгар скор (294).

Stagnaro-Green је показао удруженост губитка трудноће и тироидних *At*. Аутори су испитивали 550 трудноћа, и нашли да су пацијенткиње са позитивним *TGAt* или *TPOAt* имале два пута повећан ризик за губитак трудноће (17 vs. 8.4%). Тироидна *At* су показала четири пута већи ризик за СА у кохортним студијама, и 1.8 пута повећан ризик у *case-control* студијама Жене са тироидним *At* су биле нешто старије, и имале концентрацију *TSH* за 0.51 *mIU/L* вишу од *At* негативних жена. *Haddow* је идентификовао 4.3% трудница са повишеним *TSH*. Постоји позитивна асоцијација између присуства тироидних *At* и губитка трудноће са постпарталним тироидитисом. *Stricker* је објавио да је ниво *TPOAt* повезан са годинама мајке. Два објашњења могу бити подржати ову удруженост: смањена функционална резерва или неповољна аутоимуна околина. озбиљно смањење тироидних хормона током раног феталног живота резултује иреверзибилним оштећењем мозга. Штетни ефекти дефицита јода и мајчина хипотироксинемиија на развој феталног мозга је највероватније повезана са смањеним трансфером мајчиног тироксина ка фетусу пре почетка феталне тироидне функције. Током првог триместра фетус је у потпуности завистан од мајчиног Т4, и иако је Т4 у феталном одељку око 100 пута нижи него у мајчином серуму, концентрација *fT4* достиже око трећине биолошке активности као код еутироидних мајки. Као последица, чак и блага редукција мајчиног *fT4* може изазвати значајно опадање феталне концентрације *fT4* (147, 173).

Током трудноће, одговарајућа тироидна функција мајке је од значаја и за мајку и за дете. То је посебно значајно у првом триместру, када је развој фетуса комплетно завистан од хормона мајке који су неопходни за оптималан развој. Присуство *TPOAt* је удружено са повећаним ризиком од СА, ПП, ППТ.

Ово је значајан налаз, зато што је лабораторијски тироидна дисфункције чест налаз код жена у репродуктивном периоду, са преваленцијом повишеног *TSH* од 4-9%, а преваленција *TPOAt* износи 11.3-18%. Испитивано је 2272 трудница: *TPOAt* су позитивна код 10.4% и *TGAt* позитивна код 15.7% жена. Од 1014 у првом триместру, њих 21.4% је имало *TPOAt* позитивна, а 10.8% *TPOAt* и/или *TGAt* позитивна и 17.3% *TGAt* позитивна. У другом триместру тестирано је 661 жена, од којих је 19.8% *TPOAt* позитивно, 10.8% *TPOAt* и/или *TGAt* позитивна и 17.3% *TGAt* позитивна. У трећем триместру, од 598, 11.7% је имало *TPOAt* позитивна, 9.9% *TPOAt* и/или *TGAt* позитивна и 17.3% *TGAt* позитивна. *TSH* и *ft3* су значајно виши код жена са *At* (*TSH* 1.38 vs. 0.98 *mIU/L*, *ft3* 4.72 vs. 4.56 *pmol/L*) (295). *Glincoer* је нашао два пута већу учесталост ПП код жена са позитивним *At* (16 vs. 8%). *Stagnaro-Green* је забележио сличан степен учесталости позитивних *At* код оних које су се породиле у термину, и оних са ПП. *Mañnisto* је нашао повећану перинаталну смртност, *Haddow* је забележио повећање ПП код жена са повећаним нивоом *TPOAt* и *TGAt* у првом триместру у односу на оне са негативним *At* (296). На основу свих ових студија, може се закључити да је налаз позитивних тироидних *At* удружен са перинаталним НИ. У проспективној студији *Casey* је забележио да је РДС два пута чешћи код неонатуса мајки са СХ током трудноће (297). Преваленција СХ у општој популацији је процењена на 4.3%, и расте са годинама. Постоји значајна позитивна корелација година и серумског *TSH*, и негативна корелација година и серумског *ft4* (298). *Vaidya* је показао да циљано тестирање тироидне функције жена са високим ризиком (ЈА или ПА тироидне болести) није успео да препозна 30% хипотироидних и 69% хипертироидних. Универзални скрининг није резултовао смањењем НИ, док је терапија идентификованих тироидних поремећаја резултовала значајним смањењем НИ (173). Најчешћи узрок хипотироидизма током гестације је АИТ, који се карактерише присуством специфичних тироидних *At*. Резултати су потврдили могућност блажих алтерација *TSH* у првим месецима живота, који се могу тешко дијагностиковати када су симптоми и знаци одсутни (299). Испитивано је 17,298 жена, од којих је 1,012 (6%) имало позитивна *TPOAt*, и биле су старије, теже и удружене са три пута чешћом абрупцијом плаценте, имале виши ниво *TSH*, нижи *ft4* и *T4*, што је у складу са резултатима и других студија (300).

Benhadi је недавно објавио да постоји позитивна линеарна повезаност нивоа *TSH* и губитка плода код 2497 трудница, и показао да постоји 60% пораста губитка за свако дуплирање вредности *TSH*. Аутори су закључили да терапијом трудница са лако повишеним *TSH* се може побољшати исход. *Allan* је показао да је *TSH* >6 *mIU/L* значајно удружен са већом учесталошћу мртворођености. У студији *Casey* није било значајних нежељених ефеката на перинатални исход жена са хипертироксинемом (низак *ft4* и нормалан *TSH*) у првој половини трудноће. У овој студији *TSH* и *ft4* су у негативној корелацији. Присуство *TPOAt* је удружено са нешто нижим *ft4* и вишим *TSH*. Показано је да исход трудноће може бити побољшан лечењем жена са благо повишеним *TSH* или чак нормалним *TSH*, ако су повишена *TPOAt* (301).

Glincoer је извела студију на 87 еутироидних жена са позитивним тироидним *At* пре и током ране трудноће. Њих 20% је подигло *TSH* >4 *mIU/L* током трудноће, иако су пре трудноће имале нормалан *TSH*, без потребе за терапијом. *Negro* је показао сличне резултате: *TSH* је прогресивно растао са трудноћом, од 1.7 *mIU/L* (12. нг.) до 3.5 *mIU/L* (термин), са 19% жена са супранормалним *TSH* на порођају, што потврђује да се током трудноће повећавају потребе за тироидним хормонима. *TSH* треба одређивати на четири недеље у првој половини трудноће, и бар једном 26-32. нг. *Glincoer* је показала у студији да труднице са позитивним *TPO/TGAt* имају значајно већу преваленцу ПП (16 vs. 8%) (138).

Испитивано је 1660 трудница (без претходне ТБ, еутироидне на првом прегледу, на основу присуства *TGAt* или *TPOAt*). Жене са АИТБ су имале базални *TSH* значајно виши у првом триместру у односу на контролу (1.6 vs. 0.9 *mU/L*). Упркос просечном смањењу *TPOAt* од око 60% током трудноће, *TSH* је остао виши код АИТБ у односу на контролу, на порођају 40% их је имало *TSH* >3 *mU/L*, и 16% имало *TSH* >4 *mU/L*. Хипотироидизам проистиче из смањене способности жлезде да се прилагоди повећаним потребама у трудноћи.

На индивидуалном нивоу, прогресија у СХ је предвидљива на основу вредности *TSH* и *TPOAt* у првом триместру. Ови параметри су корисни маркери за идентификовање жена високог ризика, и пажљиво праћење тироидне функције током трудноће. Испитивано је 120 еутироидних трудница са присутном благим тироидним абнормалностима, ТАИ је била јасно удружена са повећаним ризиком од СА (13.3 vs. 3.3%).

Трудноћа је удружена са већим тироидним ризиком код трудница са ТАИ, тако да наглашава потенцијалну везу између трудноће и тироидних поремећаја. Испитивано је 310 трудница (12-32. нг.), 41 (14.1%) је имало позитивна *TPOAt*. Током студије, 232 (80%) је остало еутиroidно, 7 (2.4%) је испољило тироидну дисфункцију, а 30 (10.4%) имало СХ; 15 (5.2%) је испољило клиничку тироидну дисфункцију и 21 (7.2%) развило субклиничку дисфункцију постпартално (303).

Испитивано је 150 трудноћа код 114 жена (16-39 година) са примарним хипотироидизмом. Показано је да је 51 (34%) хипотироидних, 35 СХ, и 99 еутиroidних под терапијом. Када је терапија ЛТ била неадекватна, исход трудноће као СА је износио 60%, 71.4% СХ, ПП код 20% и 7.2% и порођај у термину 20% и 21.4%. Када је лечење адекватно, 100% јасно хипотироидних пацијената и 90.5% СХ износе трудноћу до термина, није било СА у обе групе. СА, ПП и термински порођаји код еутиroidних жена или на супституцији ЛТ у време концепције износи 4%, 11.1% и 84.9% (304).

Испитивано је 534 трудница, 29 (5.4%) је имало позитивна *TPOAt*, *TSH* је био значајно виши код позитивних *At* (1.9 vs. 1.1), и то код 13.8% (4/29) *TPOAt* позитивних у поређењу са 2.4% (12/505) код *TPOAt* негативних. Ризик од побачаја је био значајно већи код жена старијих од 35 година (7.7%), *TPOAt* позитивних (10.3%) и повишена вредност *TSH* (12.5%). Ови фактори су независно удружени са ризиком за СА (305). *Ghafoor* је испитивао 1500 еутиroidних трудница, доби 18-40 година, са преваленцом *TPOAt* од 11.2%, и утврдио пораст ПП у односу на оне са негативним *TPOAt* (26.8 vs. 8%). ТАИ код еутиroidних трудница могу допринети ниској ПТМ неонатуса и високој стопи СА. Повишен титар *TPOAt* је добар маркер ране процене хипотироидизма (306).

Испитивано је 203 жена које нису трудне са АФС на тироидна ауто *At*. Анти тироидна *At* су нађена у 27% ових пацијената. Пацијенткиње са АФС су имале већи проценат спонтаних трудноћа и живорођеност у односу на оне са позитивним тироидним *At* (307). Код инфертилитета, преваленца позитивних *TPOAt* је већа него код фертилних. У овој студији није било разлике у степену фертилитета у зависности од *At*. Повећана стопа СА је присутна код *TPOAt* позитивних у односу на негативне, оне лечене са ЛТ не показују разлику у СА у односу на *At*. ТАИ изгледа има значајан утицај на стопу СА (308).

Испитивано је 220 трудница (око 12. нг.) и одређивана су *TPOAt* и *TGAt*, која су била присутна у око трећине хипотироидних жена. Показано је да је ТАИ удружена са пет пута већим ризиком за хипотиреозу. Испољавање тироидне инсуфицијенције током другог триместра код жена које су биле еутиroidне у раној трудноћи се може објаснити неспособношћу тироиде да настави са повећаним потребама за хормонима услед неадекватног снабдевања јодом (309).

Најпознатија компликација нелеченог хипотиреоидизма је смањени *IQ* код деце хипотироидних мајки, који је први пут описао *Haddow* 1999. године. Повећан је ризик за СА, перинаталну смрт, ПП и фетални дистрес, ТИХ, абрупција плаценте. Нормална тироидна функција, обезбеђена применом ЛТ код хипотироидних трудница се показала од фундаменталне важности у студији *Abalovich*-а, који је показао да је рани фетални губитак значајни нижи (4%) када је супституција адекватна, у односу на неадекватно лечену хипотиреозу (31%). (147, 160).

Од 128, 100 трудница (78.1%) није имало тироидна *At*, док их је 28 (21.9%) имало позитивно бар једно *At*. Њих 100 (78.1%) је имало здрав пород, док их је 28 (21.9%) имало СА. Инциденца СА је и *At* позитивној групи износила 28.6%, а 20% у негативној групи. Серумски ниво анти*TG* у првом триместру и после порођаја су били виши у СА групи у односу на здраву. Није нађена корелација између инциденце СА и присуства тироидних *At*, ниво анти*TG* у првом триместру могу корелисати са инциденцом СА (310). *CX* је документован код 2.2% (240/10,990) у првом и 2.2% (243/10,990) у другом триместру. Хипотироксинемичка је документована код 2.1% (232/10,990) у првом и 2.3% (247/10,990) у другом триместру. *CX* није удружен са НИ. У првом триместру, хипотироксинемичка је удружена са ПП и макрозомијом. У другом триместру, удружена је са ГДМ. Њих 15% (1,585/10,990) у првом и 14% (1,491/10,990) у другом триместру су имали тироидна *At* (311). Анализом 1560 трудница у првом триместру подељеним у две групе: ниског ризика око 75% трудница, и група са високим ризиком 25%. *Vaidya* је показао да је 40 (2.6%) имало повишен *TSH*, а већина (70%) их је из групе високог ризика. Супримиран *TSH* (<0.03 *mIU/L*) је у око 1.9%. Ова студија је показала да ће циљано тестирање високо ризичних жена пропустити трећину жена са *CX* (159). *TSH* је најпоузданији тест за дијагнозу примарног хипотиреоидизма, али трудноћа представља изазов како би установили поуздане *PV* и *cut-off* вредности. Ова студија показала је да *TPOAt* изгледа имају снажнији ефекат од *TGAt*, на основу медијане *TSH* трудница са повишеним једним *At*. Када су оба *At* повишена, ефекат је већи него када је једно повишено (312). Око 11% жена доби 15-45 имају ТАИ, док 2.2% трудница има повишен *TSH* од 15-18. нг. Жене са повишеним *TPOAt* су у повишеном ризику да развију ППТ. Код жена са препознатим високим *TSH*, интервал до клиничке дијагнозе хипотиреоидизма је пет година; Код фетуса, нелечени хипотиреоидизам мајке је удружен са нежељеним перинаталним исходом као што је мала ПТМ, интраутерини застоју расту, као и снижен *IQ* у детињству. У овој студији, доб мајке већа од 35 година је удружена са хипотиреозом и оперативним начином завршетка порођаја. Студија је потврдила значај ране дијагнозе и терапије жена са хипотиреозом и трудноћи. *ACOG* водич не препоручује универзални скрининг. Од 20,499 порођаја, било је 419 (2.1%) лечених од хипотиреозе током трудноће (313). После порођаја, доза ЛТ треба наставити са дозом пре трудноће, и не мењати је осим ако се не појаве симптоми хипо или хипертиреоидизма (314). Ова студија је показала да хипотиреоидизам у трудница може нежељено да утиче на неуропсихолошки развој детета, чак и када је хипотиреоидизам благ и асимптоматски. Присуство високе концентрације *TPOAt* од 77% код хипотироидних трудница указује да је ХАТ најчешћи узрок хипотиреоидизма (143). Неколико студија је показало да је *TG* повишен током трудноће: пораст је у првом триместру, али касније и пред порођај је знатно изразит. *Stagnaro-Green* и *Glinoeer* су показали јаку корелацију позитивних *At* и ризика за СА код еутироидних жена, посебно у првом триместру. Доступни резултати указују да је релативни ризик од СА 2-4 пута већи код жена са асимптоматском АИТБ. Недијагностиковани *CX* у трудноћи је вероватно чешћи него што се сматра. Трудноћа може преципитирати симптоме хипотиреоидизма, посебно код жена са претходно асимптоматском АИТБ (315).

Скрининг који користи *TSH* и *TPOAb* најекономичнији и сензитивна анализа (316). Резултати *tHDL*, *HDL*, *LDL* су у негативној корелацији са *fT4*. Виши ниво *Hol* је нађен код оних са високо нормалним *TSH* (298). ИТМ је позитивно повезан са *TSH* и *fT3* у раној трудноћи, и негативно са концентрацијом *fT4* (168, 317).

Показано је у популацији испитаница без АИТБ да како трудноћа напредује, вредност *fT4* опада у другом и трећем триместру, да би се после порођаја вратила на вредност приближно оној у првом триместру (на почетку трудноће). Показано је да како трудноћа напредује расте вредност *TSH*, да би се после трудноће вратила на вредност приближно оној у првом триместру (на почетку трудноће).

Показано је у популацији испитаница без АИТБ да како трудноћа напредује, вредност *fT4* опада другом и трећем триместру, да би се после порођаја вратила на вредност приближно оној у првом триместру (на почетку трудноће). Показано је да како трудноћа напредује расте вредност *TSH*, да би се после трудноће вратила на вредност приближно оној у првом триместру (на почетку трудноће), Табела 4.18., Слика 4.11).

Препорука за горњу границу за *TSH* 2.5 *mIU/L* у првом, и 3.0 *mIU/L* у другом и трећем триместру. Доња физиолошка граница износи 0.1 *mIU/L* за први, односно 0.2 *mIU/L* за други и 0.3 *mIU/L* за трећи триместар (147, 160). Испитивањем је показано да је највећи број трудница имао вредности *TSH* у препорученом опсегу референтних вредности (Слика 4.18.).

5.4. Анализа параметара оксидативног стреса током испитиваног периода

Показано је да је оксидативни стрес главни доприносилац чинилац ендотелној дисфункцији у еклампсији, када је протективни капацитет антиоксидантних ензима снижен, док је липидна пероксидација појачана. Показано је да је тотални антиоксидантни статус код трудница са ГДМ и еклампсијом снижен у односу на здраве труднице, али да је ниво малонил диалдехида значајно повишен у ГДМ, што упућује на повећано оксидативно оштећење. Пораст продуката оксидације у ГДМ нас доводи до закључка да је ГДМ удружен са оксидативним стресом. Слободни радикали узрокују значајне структурне и функционалне поремећаје интерреагујући са протеинима, липидима и нуклеинским киселинама. Повећан оксидативни стрес у ГДМ доприноси порасту слободних радикала и нарушеном антиоксидантном одбрамбеном систему (318).

Ефекти оксидативног стреса мајки на фетални раст до сада није екстензивно испитиван, али постоје индикације да оксидативни стрес мајке и фетуса има значајну улогу у патофизиологији мале порођајне масе. Код трудница оксидативни стрес може потицати од нерегулисане продукције реактивних кисеоничних радикала или услед дефицијенције антиоксидантних система. Мониторисање оксидативног стреса у трудноћи је значајно за разумевање повезаности оксидативног стреса и исхода трудноће. Биомаркери који одражавају оксидативни стрес укључују продукте оксидације или липидне пероксидације. Ако је оксидативни стрес код мајке услед нерегулисане продукције слободних радикала или дефицијентних антиоксидантних система, постоји потенцијални доприносилац ризик неповољног исхода трудноће, што се може избећи суплементима антиоксиданаса током трудноће. Механизам нежељеног исхода трудноће је непознат (319).

Оксидативни стрес може бити један од основних механизма превременог порођаја. Повећан оксидативни стрес је нађен код мајки са превременим порођајем, и удружен је са прематуритетом. Антиоксиданти могу помоћи у превенцији превременог рођења удружених са инфламацијом и продужити трајање трудноће (180).

Постоје многи узроци ПП, али изгледа да оксидативни стрес у трофобластном плаценталном ткиву може играти пресудну улогу. Стварање слободних радикала у хуманој плаценти се дешава као и у другим ткивима. Могући механизам како слободни радикали утичу на ПП још увек није довољно јасан. Показано је да је концентрација параметара оксидативног стреса значајно виша код жена са ПП у односу на жене са порођајем у термину. Спекулише се да промене у протоку крви у утерусу могу редуковати испоруку кисеоника ка фетусу или узроковати реперфузиону повреду. Слободни радикали могу узроковати инфламаторни одговор и компромитовати циркулацију (180).

У нашој испитиваној популацији трудница, показана је статистички значајна разлика у вредностима *SOD* како трудноћа напредује ($p=0,041$), и то у поређењу вредности *SOD* у првом и другом триместру ($p=0,042$), као и у поређењу вредности *SOD* између трећег триместра и после порођаја ($p=0,091$), (Табела 4.34.).

У поређењу вредности *SOD* код пацијенткиња са ППГ оне улазе у трудноћу са високим вредностима *SOD*, које се смањују у другом триместру, највише су у трећем триместру, али није уочена статистички значајна разлика током трудноће ($p>0,05$).

У поређењу вредности *SOD* код пацијенткиња са НПГ оне улазе у трудноћу са нижим вредностима *SOD*, које се повећавају у другом триместру и враћају се после порођаја на вредност приближну као у првом триместру, али постоји статистички значајна разлика током трудноће ($p=0,018$), као и статистички значајна разлика између првог и другог триместра, (Табела 4.35.).

Показана је значајно виша вредност *SOD* код трудница са неповољним исходом у односу на оне са повољним исходом, статистичку значајност достиже четири недеље после порођаја ($p=0,048$).

Труднице са неповољним исходом улазе у трудноћу са високим вредностима *SOD*, али током трудноће није уочена статистички значајна разлика ($p>0,05$), док труднице са повољним исходом улазе са значајно нижим вредностима *SOD* које расту у другом и трећем триместру, али постоји статистички значајна разлика током испитивања ($p=0,042$), и то између првог и другог триместра ($p=0,19$), и између првог и трећег триместра трудноће ($p=0,08$), (Табела 4.34., Слика 4.23.).

6. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе добијених резултата добијених током овог истраживања се могу извести следећи закључци:

1. Највећи број испитаница био је у доби 25-34 године (72,7%). Демографске и клиничке карактеристике испитаница се не разликују у зависности од постојања поремећаја гликорегулације у трудноћи. Индекс телесне масе у првом триместру је најчешће био у референтном опсегу за општу популацију, док је 9% испитаница било са прекомерном ТМ. Највећи број испитаница нема ни један фактор ризика (48%), док 35% има један фактор ризика за патолошку толеранцију гликозе.
2. Разлика у квалитету гликорегулације током трудноће се испољава у другом и трећем триместру, док се не испољава у првом триместру. Током теста оптерећења гликемија у 60, 120. и 180. минути расте како напредује трудноћа, просечна вредност инсулинемије је највећа у првом и другом триместру у групи са МПГ у 60. и 120. минути, а у групи ГДМ у 120. минути, током трећег триместра највећа у 0. и 60. минути у групи МПГ, док је у 120. и 180. минути највећа у групи ГДМ. Показано је да је просечна вредност инсулинемије током трудноће значајно виша код трудница са ПТГ.
3. Разлика у параметрима липорегулације током трудноће се испољава у другом и трећем триместру, док се не испољава у првом триместру. Показано је да како напредује трудноћа, вредност параметара липорегулације расте, посебно укупног холестерола и триглицерида. Највећи пораст показан је у трећем триместру трудноће.
4. Разлика у параметрима функције штитасте жлезде током трудноће се испољава у другом и трећем триместру, док се не испољава у првом триместру, највећи број испитаница има параметре функције штитасте жлезде у препорученом референтном опсегу. Новооткривена аутоимунска болест тироидеје је присутна код 25,9% испитаница.
5. Вредности леукоцита расту током трудноће и опадају након порођаја, вредности хемоглобина опадају током трудноће и након порођаја враћају се на вредности сличне онима у првом триместру, вредности тромбоцита се не мењају битније током трудноће, али статистички значајно расту након порођаја, током трудноће прогресивно се смањују концентрације протеина и албумина у серуму, а након порођаја расту достижући концентрације забележене у првом триместру. Концентрација *CRP* расте током трудноће.
6. По први пут су одређене вредности гликемија током ОГТТ-а и вредности тиреоидног статуса у здравој популацији наших жена током сва три триместра трудноће. Анализом параметара гликорегулације, липорегулације и параметара функције штитасте жлезде без присуства аутоимунске тироидне болести и без поремећаја толеранције гликозе дефинисана је гранична вредност (*cut off*) за сваки параметар у односу на исход трудноће.

-
7. Највећи број порођаја је обављен вагиналним путем (79,2%). Од компликације порођаја у испитиваној популацији су значајно заступљене код новорођенчади: хипербилирубинемија (54,5%), хипогликемије (18,2%) и респираторне компликације новорођенчади (10,4%), али су обухватиле и једну фрактуру клавикуле, две асфиксије неонатуса и два порођаја праћена конвулзијама неонатуса.
 8. *SOD* показује динамику пораста током трудноће, а након порођаја има тенденцију пада. Пацијенткиње са ПТГ, као и оне код којих је дошло до неповољног исхода трудноће имају знатно више вредности *SOD* током целог периода гестације, а посебно након порођаја.

СКРАЋЕНИЦЕ

АК	амино-киселине
ИР	инсулинска резистенција
ХЛП	хиперлипидемија
МК	масне киселине
<i>tHol</i>	укупни холестерол
<i>TAG</i>	триглицериди
<i>HDL</i>	липопротеин велике густине (<i>high density lipoprotein</i>)
<i>LDL</i>	липопротеин мале густине (<i>high density lipoprotein</i>)
<i>VLDL</i>	липопротеин веома мале густине (<i>high density lipoprotein</i>)
ИС	инсулинска сензитивност
ПТМ	порођајна телесна маса
Е	естрогени
П	прогестерон
нг	недеља гестације
<i>hCG</i>	хумани хорионски гонадотропин (<i>Human chorionic gonadotropin</i>)
ПРЛ	пролактин
РДС	респираторни дистрес синдром
ХИ	хиперинсулинемија
МС	метаболички синдром
ДМ2	дијабетес мелитус тип 2
ФР	фактори ризика
ППГ	постпрандијална гликемија (<i>postprandial blood glucose</i>)
К	калијум
СП/С	Аспонтани побачај / спонтани абортус
ГДМ	гестацијски дијабетес мелитус
ДМ1	дијабетес мелитус тип 1
ОГТТ	орални гликоза толеранс тест (<i>Oral Glucose Tolerance Test</i>)
	Светска здравствена организација (<i>World Health Organization, WHO</i>)
	Америчка асоцијација за дијабетес (<i>The American Diabetes Association, ADA</i>)
ХР	хормон растења

hPL хумани плацентални лактоген
NADH никотинамид-аденин-динуклеотид
ATP аденозинтрифосфат
LGA плод крупан за гестациону доб (*large-for-gestational-age*)
ЦР Царски рез
ИТГ снижена толеранција глукозе (*Impaired Glucose Tolerance*)
GCT скрининг тест са 50 g глукозе (*Glucose challenge test*)
PCO синдром полицистичних јајника
ПА породична анамнеза
АВ абнормална вредност
ГН гликемија наше (*fasting blood glucose*)
ACOG Америчко удружење гинеколога акушера (*American College of Obstetricians and Gynecologists Committee*)
ИТМ индекс телесне масе (*body mass index,*)
HbA1c гликозилирани хемоглобин А1ц
ХДР хигијенско дијететски режим
МОК мокраћна киселина
IADPS (*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy*)
ПГН повишена гликемија наше (*Impaired Fasting Glucose*)
TVG тироксин везујући глобулин (*thyroxine-binding globulin*)
ХАТ хронични аутоимуни тироидитис
АИТБ аутоимуна тироидна болест
РВ референтне вредности
ХТ Хашимотов тироидитис (*Hashimoto's thyroiditis*)
НИ нежељени исход
SGA плод мали за гестациону доб (*small for gestational age*)
USPSTF (*U.S. Preventive Services Task Force*)
МПГ минимални поремећај гликорегулације
АИТБ аутоимунска тироидна болест

7. ЛІТЕРАТУРА

1. Kalhan S, Rossi K, Gruca L, Burkett E, O'Brien A. Glucose turnover and gluconeogenesis in human pregnancy. *J Clin Invest* 1997;100:1775-1781.
2. Herrera E. Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. *Eur J Clin Nutr* 2000;54(suppl. 1):S47-S51.
3. Herrera E, Amusquivar E. Lipid metabolism in the fetus and the newborn. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:202-210.
4. Villar J, Cogswell M, Kestler E, et al. Effect of fat and fat-free mass deposition during pregnancy on birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1344-1352.
5. Herrera E, Ortega H. Metabolism in normal pregnancy. In: Hod M, Jovanovic L, Di Renzo G C, de Leiva A et Langer O. Ed. *Textbook of Diabetes and Pregnancy*, Second edition, London: Informa Healthcare;2008, pp 25-34.
6. Knopp RH, Bonet B, Zhu XD. Lipid Metabolism in pregnancy. In: Cowett RM, ed. *Principles of Perinatal-Neonatal Metabolism*. New York: Springer; 1998, pp. 221-258.
7. Catalana PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, et al. Longitudinal changes in basal hepatic glucose production and suppression during insulin infusion in normal pregnant woman. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:913-919.
8. DiCianni G, Miccoli R, Volpe L, et al. Maternal triglyceride levels and newborn weight in pregnant women with normal glucose tolerance. *Diabet Med* 2005;22:21-25.
9. Butte NJ. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with Gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000;71(suppl.):56S-61S.
10. Assel B, Rossi K, Kalhan D. Glucose metabolism during fasting through human pregnancy. *J Clin Invest* 1997;100:1775-1781.
11. Mills JL, Knopp RH, Simpson JL, et al. Lack of relation of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis. *N Engl J Med* 1988;318:671-676.
12. Jovanovic L, Peterson CM, Reed GF, et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes In Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1003-1011.
13. Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S. Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:479-487.
14. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes* 2009;58:453-459.
15. Lapolla A, Chillelli NC. Role of glycemic variability in gestational diabetes mellitus (GDM): still an uphill climb. *Endocrine* 2012. DOI 10.1007/s12020-012-9807-8.
16. Freinkel N. Of pregnancy and progeny. The Banting Lecture. *Diabetes* 1980;29:1023-1035.
17. O'Sullivan JB, Mahan C. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278-285.
18. Hadden D. R. History of diabetic pregnancy. In: Hod M, Jovanovic L, Di Renzo G C, de Leiva A, Langer O. Ed. *Textbook of Diabetes and Pregnancy*, Second edition, London; Informa Healthcare;2008, pp 1-8.
19. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33:676-682.
20. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998;21 (Suppl. 2):B161-B167.

-
21. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2001;98:525-538.
 22. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:S5-S20.
 23. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:989-997.
 24. Albareda M, Caballero A, Badell G, Piquer S, Ortiz A, de Leiva A, et al. Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1199-1205.
 25. Kelly L, Evans L, Messenger D. Controversies around gestational diabetes. *Can Fam Physician* 2005;51:688-695.
 26. "Bird" Hoffert Gilmartin, Serdar H. Ural, MD, John T. Repke, Gestational Diabetes Mellitus *Rev Obstet Gynecol* 2008;1(3):129-134.
 27. Kalchoff RK. Metabolic effects of progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:735-738.
 28. McGarry DJ, Dobbins RL. Fatty acids, lipotoxicity and insulin secretion. *Diabetologia* 1999;42:128-138.
 29. Kasuga M. Insulin resistance and pancreatic beta cell failure. *J Clin Invest* 2006;116:1756-1760.
 30. King JC. Maternal obesity, metabolism and pregnancy outcomes. *Annu Rev Nutr* 2006;26:271-291.
 31. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: Association with birth weight, maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115:290-296.
 32. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993;264:E60-67.
 33. Kuhl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM: implications for diagnosis and management. *Diabetes* 1991;40:18-24.
 34. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1008-1014.
 35. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005;115:485-491.
 36. Swinn RA, Warham NJ, Gregory R, et al. Excessive secretion of insulin precursors characterizes and predicts gestational diabetes. *Diabetes* 1995;44:911-915.
 37. Rieck S and Kaestner KH. Expansion of β -cell mass in response to pregnancy. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21(3):151-8.
 38. Hod M, Yogev Y. Goals of metabolic management of gestational diabetes: is it all about the sugar? *Diabetes Care* 2007;30(Suppl. 2):S180-S187.
 39. Singh SK, Rastogi A. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2008;2:227-234.
 40. McInture HD, Chang A, Callaway L, Cowley D, Dyer A, Radaelli T. et al. Hormonal and Metabolic Factors Associated With Variations in Insulin Sensitivity in Human Pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:356-360.
 41. Saisho Y, Miyakoshi K, Tanaka M, et al. Beta cell dysfunction and its clinical significance in gestational diabetes. *Endocr J* 2010;57:973-80.
 42. Verhaeghe J, Van Herck E, Benhalima K, Mathieu C. Glycated hemoglobin in pregnancies at increased risk for gestational diabetes mellitus. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2012;161:157-162.
 43. Han S, Crowther CA, Middleton P: Interventions for pregnant women with hyperglycaemia not meeting gestational diabetes and type 2 diabetes diagnostic criteria. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1:CD009037.
 44. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly P, Hanley A, Zonman B. Glucose Intolerance in Pregnancy and Future Risk of Pre-Diabetes or Diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:2026-2031.

-
45. Hyer SL, H.A. Shehata HA. Gestational diabetes mellitus. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2005;15:368-374.
 46. Prentki M, Nolan CJ. Islet Beta-cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2006; 116: 1802-1812.
 47. Sathyapalan T, Mellor D, Atkin S.L. Obesity and gestational diabetes. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2010;15:89-93.
 48. Su JB, Wang XQ, Chen JF, Wu G, Jin Y, Xu F, et al. Glycemic variability in gestational diabetes mellitus and its association with β cell function. *Endocrine* 2012;doi:10.1007/s12020-012-9753-5.
 49. Spyer G, Macleod KM, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT. Genetics Pregnancy outcome in patients with raised blood glucose due to a heterozygous glucokinase gene mutation. *Diabet. Med* 2009;26:14-18.
 50. Ehrlich SF, Hedderson MM, Feng J, Davenport ER, Gunderson EP, Ferrara A. Change in Body Mass Index Between Pregnancies and the Risk of Gestational Diabetes in a Second Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;117(6):1323-1330.
 51. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl. 2):S251-S260.
 52. Valensise H, Larciprete G, Vasapollo B, Novelli GP, Menghini S, di Pierro G, Arduini D. C-peptide and insulin levels at 24-30 weeks' gestation: an increased risk of adverse pregnancy outcomes? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;103(2):130-5.
 53. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:255.e1-7.
 54. Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM. The Relative Contribution of Prepregnancy Overweight and Obesity, Gestational Weight Gain, and IADPSG-Defined Gestational Diabetes Mellitus to Fetal Overgrowth. *Diabetes Care* 2013;36:56-62.
 55. Lieberman N, Kalter-Leibovici O, Hod M. Global adaptation of IADPSG recommendations: A national approach. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2011;115(Suppl. 1):S45-S47.
 56. Stuebe AM, Landon MB, Lai Y, et al. Maternal BMI, glucose tolerance, and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:62.e1-7.
 57. Reece EA, Homko CJ. Diabetes mellitus in pregnancy. What are the best treatment options? *Drug Saf* 1998;18(3):209-220.
 58. Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, Combs CA, Ratner RE. Pre-conception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. *Diabetes Care* 1996;19:514-541.
 59. Modestini MAJ, Ananth CV, Smulian JC, et al. Birth weight and fetal death in the United States: The effect of maternal diabetes during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:922-926.
 60. Williams CB, Yu DY, Iqbal S, Brown MB, Zawacki CM, Herman WH. Effect of selective screening for gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:418-421.
 61. Sempowski IP, Houlden RL. Managing diabetes during pregnancy. *Guide for family physicians. Can Fam Physician* 2003;49:760-767.
 62. Hapo Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and adverse pregnancy outcomes. *N Eng J Med* 2008;358:1991-2002.
 63. Giampietro O, Bay P, Orlandi MC, Ferdeghini M, Boldrini E, Forotti G, et al. Relation of fetal growth to maternal responses to oral glucose tolerance test throughout gestation. *Acta Diabetol* 1999;36(3):127-132.
 64. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27 (Suppl 1):S88-S90.
 65. Naylor CD, Sermer M, Chen E, et al. Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance. *JAMA* 1996; 275:1165-1170.

-
66. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2001;98:525-538.
 67. King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care* 1998;21(suppl.2):B9-B13.
 68. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35(Suppl. 1):S64-S71.
 69. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl. 1):S67-S74.
 70. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl. 1):S11-S66.
 71. Milašinović G, urednik, Lalić NM, predsednik Radne grupe. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse DIABETES MELLITUS. Drugo izmenjeno i dopunjeno izdanje, juli 2012.
 72. Karcaaltincaba D, Kandemir O, Yalvac S, Guvendag-Guven S, Habelal A. Prevalence of gestational diabetes mellitus and gestational impaired glucose tolerance in pregnant women evaluated by National Diabetes Data Group and Carpenter and Coustan criteria. *Int J Gynecol Obstet* 2009;106(3):246-9.
 73. Cheung NW, Byth K. The population health significance of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2005-2009.
 74. Alesenko L, Gyasi R.K. Hypoglycaemia in an infant of a mother with fasting hyperglycemia - A case report. *Ghana Medical Journal* 2005;39(4):108-111.
 75. Werner EF, Pettker CM, Zuckerwise L, Reel M, Funai EF, Henderson J, et al. Screening for gestational diabetes mellitus: are the criteria proposed by the international association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups cost-effective? *Diabetes Care* 2012 Mar;35(3):529-35.
 76. Lazarus J. Medical disorders in pregnancy. In: Warrell D; Cox T, Benz E, Edward J.. *Oxford Textbook of Medicine*, 4th Edition, London: Oxford University Press; 2003. Vol.2:1352-1370.
 77. Enquobahrie DA, Williams MA, Qiu C, Luthy DA. Early pregnancy lipid concentrations and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2005;70:134-142.
 78. Sacks DB. A1C versus glucose testing: a comparison. *Diabetes Care* 2011;34(2):518-23.
 79. Montagnana M, Lippi G, Targher G, Cristiano Fava C, Guidi CG. Glucose Challenge Test Does not Predict Gestational Diabetes Mellitus. *Inter Med* 2008;47: 1171-1174.
 80. Forsbach-Sánchez G, Tamez-Pere'z HE, Vazquez-Lara J. Diabetes and Pregnancy. *Archives of Medical Research* 2005;36:291-299.
 81. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus (position statement). *Diabetes Care* 2004;27(Suppl. 1):S88-S90.
 82. Round JA, Jacklin P, Fraser RB, Hughes RG, Mugglestone MA, Holt RIG. Screening for gestational diabetes mellitus: cost-utility of different screening strategies based on a woman's individual risk of disease. *Diabetologia* 2011;54:256-263.
 83. Berger H, Crane J, Farine D, Armson A, De La Ronde S, Keenan-Lindsay L, et al. Screening for gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24:894-912.
 84. Hawkins JS, Lo JY, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Diet-treated gestational diabetes mellitus: Comparison of early vs. routine diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:287.e1-287.e6.
 85. Wu QK., Luo LM., Li P, Gu JH, Feng J. Gestational diabetes mellitus in Chinese women. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2005;88:122-126.
 86. Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S.Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol* 2003;101:380-392.
 87. Karakash S, Einstein F. Diabetes in Pregnancy: Glycemia control guidelines and Rationale. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18(2):99-103.
 88. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly P, Zinman B, Hanley A. Comparison of National Diabetes Data Group and American Diabetes Association diagnostic criteria for gestational

-
- diabetes in their identification of postpartum risk of glucose intolerance. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2009;85:40-46.
89. National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services. *Diabetes in America*. 2nd ed. Bethesda, MD: National Diabetes Data Group of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health; 1995. NIH publication 1395-1468.
 90. McIntyre HD, Oats JN, Zeck W, Seshiah V, Hod M. Matching diagnosis and management of diabetes in pregnancy to local priorities and resources: An international approach *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2011;115(Suppl. 1):S26-S29.
 91. Misra S, Dornhorst A. Gestational Diabetes Mellitus: Primum Non Nocere. *Diabetes Care* 2012;35:1811-13.
 92. Lawrence J, Contreras R, Chen W, Sacks D. Trends in the Prevalence of Preexisting Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus Among a Racially/Ethnically Diverse Population of Pregnant Women, 1999-2005. *Diabetes Care* 2008;31:899-904.
 93. van Leeuwen M, Louwse M, Opmeer B, Limpens J, Serlie M, Reitsma J et al. Glucose challenge test for detecting gestational diabetes mellitus: a systematic review. *BJOG* 2012;119:393-401.
 94. Korpi-Hyövähti E, Laaksonen DE, Schwab U, Heinonen S and Niskanen L. How Can We Increase Postpartum Glucose Screening in Women at High Risk for Gestational Diabetes Mellitus? *Int J Endocrinol* 2012; doi:10.1155/2012/519267.
 95. Ferrara A, Peng T, Kim C. Trends in Postpartum Diabetes Screening and Subsequent Diabetes and Impaired Fasting Glucose Among Women With Histories of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2009;32:269-274.
 96. Bayraktar F, Akinci B, Celtik A, Tunali S, Genc S, Ozcan M et al. Insulin Need in Gestational diabetes is Associated with a Worse Cardiovascular Risk Profile after Pregnancy. *Intern Med* 2012;51:839-843.
 97. Agarwal M, Weigl B, Hod M. Gestational diabetes screening: The low-cost algorithm. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2011;115(Suppl. 1):S30-S33.
 98. Leary J, Pettitt D, Jovanovic L. Gestational diabetes guidelines in a HAPO world. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010;24:673-685.
 99. Jensen DM, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Molsted-Pedersen L, Sorensen B, Vinter C. Gestational Weight Gain and Pregnancy Outcomes in 481 Obese Glucose-Tolerant Women. *Diabetes Care* 2005;28:2118-2122.
 100. Selvin E, Steffes MW, Gregg E, Brancati FL, Coresh J. Performance of A1C for the Classification and Prediction of Diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:84-89.
 101. Mosca A, Paleari R, Dalfrà MG, et al. Reference intervals for hemoglobin A1C in pregnant women: data from an Italian multicenter study. *Clin Chem* 2006;52:1138-43.
 102. Hashimoto K, Osugi T, Noguchi S, et al. A1C but not serum glycated albumin is elevated because of iron deficiency in late pregnancy in diabetic women. *Diabetes Care* 2010;33:509-11.
 103. Heise T. Getting Closer to Physiologic Insulin Secretion. *Clinical Therapeutics* 2007;29(Suppl D):S 161-165.
 104. Yogeve Y, Ben-Haroush A, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:949-953.
 105. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al; for 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;352:2477-2486.
 106. Major CA, Henry MJ, De Veciana M, Morgan MA: The effects of carbohydrate restriction in patients with diet-controlled gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1998;91:600-604.
 107. Gabbe SG, Graves CR. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;102:857-868.
-

-
108. Balsells M, Corcoy R, Mauricio D, Morales J, Garcia-Patterson A, Carreras G, et al. Insulin antibody response to a short course of human insulin therapy in women with gestational diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:1172-1175.
 109. Coustan D, Pharmacological Management of Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl. 2):S206-S208.
 110. Rowan J, Hague W, Gao W and McIntyre HD. Glycemia and Its Relationship to outcomes in the Metformin in Gestational Diabetes Trial. *Diabetes Care* 2010;33:9-16.
 111. Combs CA, Moses R. Aiming at New targets to Achieve Normoglycemia During pregnancy. *Diabetes Care* 2011;34:2331-2.
 112. Bitó T, Nyári T, Kovács L, Pál A. Oral glucose tolerance testing at gestational weeks 16 could predictor exclude subsequent gestational diabetes mellitus during the current pregnancy in high risk group. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2005;121:51-55.
 113. Hirsch I. Insulin analogs. *N Eng J Med.* 2005;352:174-183.
 114. Coustan DR. Delivery time, mode and management. In: Reece EA, Coustan DR, eds. *Diabetes Mellitus in Pregnancy*. New York: Churchill Livingstone; 1998.pp 234-255.
 115. Bonomo M, Corica D, Mion E, Goncalves D, Motta G, Merati R, et al. Evaluating the therapeutic approach in pregnancies complicated by borderline glucose intolerance: a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2005;22(11):1536-1541.
 116. Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, et al. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:672-4.
 117. McElduff A, Cheung NW, McIntyre HD, et al. The Australasian Diabetes in Pregnancy Society consensus guidelines for the management of type 1 and type 2 diabetes in relation to pregnancy. *Med J Aust* 2005;183:373-377.
 118. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovic L, Mestman JH, Murad MH et al. Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98: 4227-4249.
 119. Sermer M, Naylor CD, Farine D, Kenshole AB, Ritchie JM, Gare DJ, et al. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project: a preliminary review. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 2):B33-42.
 120. Sacks DA, Liu AI, Wolde-Tsadik G, et al. What proportion of birth weight is attributable to maternal glucose among infants of diabetic women? *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:501-507.
 121. Tzur T, Weintraub AY, Sergienko R, Sheiner E. Can leukocyte count during the first trimester of pregnancy predict later gestational complications? *Arch Gynecol Obstet* 2013;287(3):421-7.
 122. González-Quintero VH, Istwan N, Rhea D, Rodriguez L, Cotter A, Carter J et al. The Impact of Glycemic Control on Neonatal Outcome in Singleton Pregnancies Complicated by Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:467-470.
 123. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:989-997.
 124. Cheung W. The management of gestational diabetes. *Vascular Health and Risk Management* 2009;5:153-164.
 125. Avalos GE, Ovens LA, Dunne F. Applying Current Screening Tools for Gestational Diabetes Mellitus to a European Population: Is It Time for Change? *Diabetes Care* 2013;36:3040-3044.
 126. Stotland NE, Caughey AB, Breed EM, et al. Risk factors and obstetric complications associated with macrosomia. *Int J Gynecol Obstet* 2004;87:220-226.
 127. Farrell T, Neale L, Cundy T. Congenital anomalies in the off spring of women with type 1, type 2 and gestational diabetes. *Diabet Med* 2002;19(4):322-326.
 128. O'Sullivan JB, Charles D, Mahan CM, Dandrow RV. Gestational diabetes and perinatal mortality rate. *Am J Obstet Gynecol* 1973;116(7):901-904.
 129. Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1998;21(Suppl 2):B79-B84.
-

-
130. Sobngwi E, Boudou P, Mauvais-Jarvis F, et al. Effect of a diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes. *Lancet* 2003;361:1862-1865.
 131. Langer O, Conway DL. Level of glycemia and perinatal outcome in pregestational diabetes. *J Matern Fetal Med* 2000;9(1):35-41.
 132. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008;31:1060-1079.
 133. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95:4227-4234.
 134. Leung A. Thyroid function in pregnancy. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2012;26:137-140.
 135. Hirsch D, Levy S, Tsvetov G, Weinstein R, Lifshitz A, Singer J, et al. Impact of pregnancy on outcome and prognosis of survivors of papillary thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20:1179-1185.
 136. Perelman AH, Johnson RL, Clemons RD, et al. Intrauterine diagnosis and treatment of fetal goitrous hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;1:618.
 137. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid Hormone Early Adjustment in Pregnancy(The THERAPY) Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7):3234-3241.
 138. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. The American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum,. *Thyroid* 2011;21(10):1081-1125. doi:10.1089/thy.2011.0087.
 139. Girling JC. Thyroid disorders in pregnancy. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2006;16: 47-53.
 140. Glinoe D. Editorial: Miscarriage in Women with Positive AntiTPO Antibodies: Is Thyroxine the Answer? *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(7):2500-2502.
 141. Hallengren B, Lantz M, Andreasson B, Grennert L. Pregnant Women on Thyroxine Substitution Are Often Dysregulated in Early Pregnancy. *Thyroid* 2009;19(4):391-394.
 142. Glinoe D, Spencer CA. Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why? *Nature Reviews Endocrinology* 2010;6:526-529.
 143. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J et. al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-55.
 144. Glinoe D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;18(2)133-152.
 145. Springer D, Zima T, Limanova Z. Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. *European Journal of Endocrinology* 2009;160:791-797.
 146. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine Treatment in Euthyroid Pregnant Women with Autoimmune Thyroid Disease: Effects on Obstetrical Complications *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2587-2591.
 147. Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011;25:927-943.
 148. Poppe K, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update* 2003;9(2):149-61.
 149. Surks M, Goswami G, and Daniels GH. The Thyrotropin Reference Range Should Remain Unchanged. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5489-5496.
 150. Galofre JC, Haber RS, Mitchell AA, Pessah R, Davies TF. Increased postpartum thyroxine replacement in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2010;20:901-908.
 151. Cooper D. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012;379:1142-54.
 152. Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B, Malirova E, Vizda J, Sviliias I, et al. Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *Eur J Endocrinol* 2010;163:645-650.
 153. Bebhaim RD, Davis TF. Increased risk of Graves' disease after pregnancy. *Thyroid* 2005;15:1287-1290.
-

-
154. Stagnaro-Green A. Clinical review: postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4042-4047.
 155. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby M, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011;342:d2616.
 156. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997;18(3):404-33.
 157. Glinoe D, Riahi M, Grun JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;9(1):197-204.
 158. Mandel SJ. Hypothyroidism and chronic autoimmune thyroiditis in the pregnant state: maternal aspect. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:213-24.
 159. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S et al. Detection of Thyroid Dysfunction in Early Pregnancy: Universal Screening or Targeted High-Risk Case Finding? *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:203-207.
 160. DeGroot LJ, Abalovich M, Erik K, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2543-2565.
 161. Chang D, Leung A, Braverman L, Pearce E. Thyroid Testing during Pregnancy at an Academic Boston Area Medical Center. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(9):E1452-E1456.
 162. Thung SF, Funai EF, Grobman WA. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:267.e1-267.e7.
 163. Brent. Editorial: Diagnosing Thyroid Dysfunction in Pregnant Women: Is Case Finding Enough? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007;92(1):39-41.
 164. Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell JG et al. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid* 2004;14:1084-1090.
 165. Brent GA. The Debate over Thyroid-Function Screening in Pregnancy. *N Engl J Med* 2012;366(6):562-563.
 166. Gudovic A, Spremovic-Radjenovic S, Lazovic G, Marinkovic J, Glisic A, Milicevic S. Autoimunske bolesti stitaste zlezde majke i komplikacije u trudnici. *Vojnosanit Pregl* 2010;67(8):617-621.
 167. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011;17(5):605-19.
 168. Mannisto T, Surcel HM, Ruokonen A, Vaarasmaki M, Pouta A, Bloigu A, et al. Early pregnancy reference intervals of thyroid hormone concentrations in a thyroid antibody-negative pregnant population. *Thyroid* 2011;21(3):2918.
 169. Surks M, Ortiz E, Daniels GH, Sawin C, Col NF, Cobin RH et al. Subclinical Thyroid Disease Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management. *JAMA*, 2004;291(2):228-238.
 170. Glinoe D. Management of hypo- and hyperthyroidism during pregnancy. *Growth Horm IGF Res* 2003; 13(Suppl A): S45-54.
 171. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol* 2004;150:751-755.
 172. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Eng J Med* 2004;351:241-249.
 173. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal Screening Versus Case Finding for Detection and Treatment of Thyroid Hormonal Dysfunction During Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1699-1707.
 174. McClain MR, Lambert-Messerlian G, Haddow JE, et al. Sequential first- and second-trimester TSH, free thyroxine, and thyroid antibody measurements in women with known hypothyroidism: a FaSTER trial study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:129.e1-129.e6.
-

-
175. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased Pregnancy Loss Rate in Thyroid Antibody Negative Women with TSH Levels between 2.5 and 5.0 in the First Trimester of Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):E44-E48.
 176. Abalovich M, Alcaraz G, Kleiman-Rubinsztein J, Pavlove MM, Cornelio C, Levalle O, et al. The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *Thyroid* 2010;20:1175-1178.
 177. Mandel SJ, Spencer CA, Hollowell JG. Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible? *Thyroid* 2005;15(1):44-53.
 178. Toft A. Increased Levothyroxine Requirements in pregnancy-Why, When, and How Much? *N Eng J Med* 2004;351(315):292-4.
 179. Grissa O, Ategbro JM, Yessoufou A, Tabka Z, Miled A, Jerbi M et al. Antioxidant status and circulating lipids are altered in human gestational diabetes and macrosomia *Translational Research* 2007;150:164-171.
 180. Kaya S, Keskin HL, Kaya B, Ustuner I, Avsar AF. Reduced total antioxidant status in postterm pregnancies. *HIPPOKRATIA* 2013;17(1):55-59.
 181. Jenum A, Mørkrid K, Sletner, Vange S, Torper J, Nakstad B et al. Impact of ethnicity on gestational diabetes identified with the WHO and the modified International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria: a population-based cohort study. *European Journal of Endocrinology* 2012;166:317-324.
 182. Lohse N, Marseille E, Kahn J. Development of a model to assess the cost-effectiveness of gestational diabetes mellitus screening and lifestyle change for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2011;115(Suppl. 1):S20-S25.
 183. Visser G, de Valk H. Gestational diabetes: screening for all, which test and which treatment. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2012;7(2):165-167.
 184. Nohr EA, Vaeth M, Baker JL, Sørensen TIA, Olsen J, Rasmussen KM. Combined associations of prepregnancy body mass index and gestational weight gain with the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1750-9.
 185. Simmons D, Moses RG. Gestational Diabetes Mellitus: To Screen or Not to Screen?: Is this really still a question? *Diabetes Care* 2013;36:2877-2878.
 186. Cosson E, Benchimol M, Carbillon L, Pharisien I, Paričs J, Valensi P, et al. Universal rather than selective screening for gestational diabetes mellitus may improve fetal outcomes. *Diabetes Metab* 2006;32:140-146.
 187. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care* 2008;31:340-346.
 188. Jensen DM, Damm P, Sørensen B, Mølsted-Pedersen L, Westergaard JG, Ovesen P, et al. Pregnancy outcome and prepregnancy body mass index in 2459 glucose-tolerant Danish women. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:239-44.
 189. De Aguiar LGK, de Matos HJ, de Brito Gomes M. Could Fasting Plasma Glucose Be Used for Screening High-Risk Outpatients for Gestational Diabetes Mellitus? *Diabetes Care* 2001;24:954-55.
 190. Homko C, Sivan E, Chen X, E. Reece A, Boden G. Insulin Secretion during and after Pregnancy in Patients with Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:568-573.
 191. Mc Intyre HD. Diagnosing Gestational Diabetes Mellitus: Rationed or Rationally Related to Risk? *Diabetes Care* 2013;36:2879-2880.
 192. Forest JC, Masse J, Garrido-Russo M. Glucose tolerance test during pregnancy: the significance of one abnormal value. *Clin Biochem* 1994;27:299-304.
 193. Langer O, Rodriguez D, Xenakis EMJ, et al. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1036-1047.

-
194. Schafer-Graf UM, Dupak J, Vogel M, Dudenhausen JW, Kjos SL, Buchanan TA, et al. Hyperinsulinism, neonatal obesity and placental immaturity in infants born to women with one abnormal glucose tolerance test value. *J Perinat Med* 1998;26:27-36.
 195. Wendy C, Bevier W, Fischer R, Jovanovic L. Treatment of women with an abnormal glucose challenge test (but a normal oral glucose tolerance test) decreases the prevalence of macrosomia. *Am J Perinatol* 1999;16:269-275.
 196. Coustan DR. Screening and testing for gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996;23:125-136.
 197. Dudhbhai M, Lim L, Bombard A et al. Characteristics of patients with abnormal glucose challenge test and normal oral glucose tolerance test results: Comparison with normal and gestational diabetic patients. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006;194:e42–e45.
 198. Manzoor N, Moses RG. Diagnosis of gestational diabetes mellitus: A different paradigm to consider. *Diabetes Care* 2013;36:e187.
 199. Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, et al. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c1395.
 200. Long H. Diagnosing gestational diabetes: can expert opinions replace scientific evidence? *Diabetologia* 2011;54:2211-2213.
 201. Wendland E, Torloni M, Falavigna M, Trujillo J, Dode M, Campos M et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes – a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2012, 12:23.
 202. Santos-Ayazagoitia M, Salinas-Martínez AM, Villarreal-Pérez JZ. Gestational diabetes: Validity of ADA and WHO diagnostic criteria using NDDG as the reference test. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006;74:322-328.
 203. Ryan E.A. Diagnosing gestational diabetes. *Diabetologia* 2011;54:480-486.
 204. Ryan E. Comment on: Hernandez et al. Patterns of Glycemia in Normal Pregnancy Should the current therapeutic targets be challenged? *Diabetes Care* 2011;34:1660-1668.
 205. Reece EA, Moore T. The diagnostic criteria for gestational diabetes: to change or not to change? *Am J Obstet Gynecol* 2013 255-259.
 206. Neiger R, Coustan DR. The role of repeat glucose tolerance tests in the diagnosis of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:787-790.
 207. Gruendhammer M, Brezinka C, Lechleitner M. The number of abnormal plasma glucose values in the oral glucose tolerance test and the fetomaternal outcome of pregnancy. *J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108:131-136.
 208. Bo S, Menato G, Gallo M, et al. Mild gestational hyperglycemia, the metabolic syndrome and adverse neonatal outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:335-340.
 209. Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Miccoli R, Cuccuru I, Ghio A. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2003;62:131-137.
 210. Agarwal MM, Punnose j, Dhatt GS. Gestational diabetes: problems associated with the oral glucose tolerance test. *Diabetes Research and Clinical Practise* 2004;63:73-74.
 211. Saeffer-Graf U, Kjos S, Fauzan O, Buhling K, Siebert G, Buhner C et al. A Randomized Trial Evaluating a Predominately Fetal Growth-Based Strategy to Guide Management of Gestational Diabetes in Caucasian Women. *Diabetes Care* 2004;27:297-302.
 212. Nielsen LR, Ekbohm P, Damm P, Glümer C, Frandsen MM, Jensen DM, et al. HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care* 2004;27(5):1200-1.
 213. A. Gezer, F. Esen, H. Mutlu, E. Öztürk, V. Ocak. Prognosis of patients with positive screening but negative diagnostic test for gestational diabetes. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2002;(266):201-204.
 214. Golden S, Bennett W, Baptist-Roberts K, Wilson L, Barone B, Gary T, et al. Antepartum Glucose Tolerance Test Results as Predictors of Type 2 Diabetes Mellitus in Women With a

-
- History of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Gen Med*. 2009;6(Suppl 1):109-22.
215. Jovanovic L, Savas H, Mehta M, Trujillo A, Pettit D. Frequent Monitoring of A1C During Pregnancy as a Treatment Tool to Guide Therapy. *Diabetes Care* 2011;34:53-54.
 216. Feig D, Moses R. Metformin Therapy During Pregnancy. *Diabetes Care* 2011;34:2329-30.
 217. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, et al. HAPO Study Cooperative Research Group. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care* 2012;35(3):526-8.
 218. Durnwald C, Mele L, Spong CY, Ramin SM, Varner MW, Rouse DJ et al. Glycemic Characteristics and Neonatal Outcomes of Women Treated for Mild Gestational Diabetes. *Obstet Gynecol* 2011;117(4):819-827.
 219. Berger H, Sermer M. Counterpoint: Selective Screening for Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2009;32(7):1352-54.
 220. Catalano P, McIntire HD, Cruickshank JK et al. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study: Associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2012;35:780-786.
 221. Moses R, Wah Cheung N. Point: Universal Screening for Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2009;32(7):1349-51.
 222. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1862-1868.
 223. MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC, Armson BA, Vanden Hof M. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:659-662.
 224. Peters RK, Kjos SL, Xiang A, Buchanan TA. Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus. *Lancet* 1996;347:227-230.
 225. Damm P. Gestational diabetes mellitus and subsequent development of overt diabetes mellitus. *Dan Med Bull* 1998;45:495-509.
 226. Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in a danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4004-4010.
 227. Landon M, Spong C, Thom E, Carpenter M, Ramin S, Casey B et al. A Multicenter randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361(14):1339-1348.
 228. Paramsothy P, Lin Y, Kernic M, Foster-Schubert. Interpregnancy weight gain and Cesarean Delivery risk in women with history of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2009;113(4):817-823.
 229. Weeks JW, Major CA, de Veciana M, Morgan MA. Gestational diabetes: does the presence of risk factors influence perinatal outcome? *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:1003-1007
 230. Retnakaran R, Hanley A, Raif N, Connelly P, Sermer M, Zonman B. C-Reactive Protein and Gestational Diabetes: The Central Role of Maternal Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3507-3512.
 231. Schaefer-Graf U, Buchanan T, Xiang A, Peters R, Kjos S. Clinical predictors for a high risk for the development of diabetes mellitus in the early puerperium in women with recent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(4):751-6.
 232. Bottalico J. Recurrent Gestational Diabetes: Risk Factors, Diagnosis, Management, and Implications. *Semin Perinatol* 2007;31:176-184.
 233. Rowan J. A trial in progress: Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(2):S214-219.
 234. Pirc L, Owens J, Crowther C, Wills on K, De Blasio M, Robinson J. Mild gestational diabetes in pregnancy and the adipoinular axis in babies born to mothers in the ACHOIS randomised controlled trial. *BMC Pediatrics* 2007;7:18.
 235. Ogonowski J, Miazgowski T. Are short women at risk for gestational diabetes mellitus? *Eur J Endocrinol* 2010;162(3):491-497.
-

-
236. Riskin-Mashiah S, Damti A, Younes G, Auslender R. First trimester fasting hyperglycemia as a predictor for the development of gestational diabetes mellitus. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2010;152:163-167.
 237. Saucedo R, Zarate A, Basurto L, Hernandez M, Puello E, Campos S, et al. Women with gestational diabetes develop glucose intolerance with high frequency within one year postpartum. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2012;73(1):58-62.
 238. Picón MJ, Murri M, Muñoz A, Fernández-García JC, Gomez-Huelgas R, Tinahones FJ. Hemoglobin A_{1c} Versus Oral Glucose Tolerance Test in Postpartum Diabetes Screening. *Diabetes Care* 2012;35:1648-1653.
 239. Katon J, Reiber G, Williams MA, Reiber G, Yanez D, Miller E. Hemoglobin A1C and postpartum abnormal glucose tolerance test among women with gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2012;119(3):566-74.
 240. Goldberg R, Ye C, Sermer M, Connelly P, Hanley A, Zinman B, et al. Circadian Variation in the Response to the Glucose Challenge Test in Pregnancy Implications for screening for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35(7):1578-1584.
 241. Lindsay RS. Gestational diabetes: cost and consequences. *Diabetologia* 2011;54:227-229.
 242. Iafusco D, Galderisi A, Lombardo F, Scaramuzza A, Tartaglia E, Cocca A et al. All classifications not built on pathogenesis become inadequate sooner or later. *Diabetologia* 2011;54:1583-1584.
 243. Hernandez T, Friedman J, Van Pelt R and Barbour L. Response to Comment on: Hernandez et al. Patterns of Glycemia in Normal Pregnancy Should the current therapeutic targets be challenged? *Diabetes Care* 2011;34:1660-1668.
 244. Damm P. Future risk of diabetes in mother and child after gestational diabetes mellitus. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2009;104:S25-S26.
 245. Kew S, Ye C, Sermer M, Connelly P, Hanley A, Zinman B et al. Postpartum Metabolic Function in Women Delivering a Macrosomic Infant in the Absence of Gestational Diabetes Mellitus *Diabetes Care* 2011;34:2608-2613.
 246. Kim C, Herman W, Wah Cheung N, Gunderson E, Richardson C. Comparison of Hemoglobin A_{1c} With Fasting Plasma Glucose and 2-h Postchallenge Glucose for Risk Stratification Among Women With Recent Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2011;34:1949-1951.
 247. Katon J, Williams MA, Reiber G, Miller E. Antepartum A1C, maternal diabetes outcomes, and selected offspring outcomes: an epidemiological review. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2011;25:265-276.
 248. Tovar A, Chasan-Taber L, Eggleston E, Oken E. Postpartum screening for diabetes among women with a history of gestational diabetes mellitus. *Prev Chronic Dis* 2011;8(6):A124.
 249. Xiang AH, Li BH, Black MH, Sacks DA, Buchanan TA, Jacobsen SJ, et al. Racial and ethnic disparities in diabetes risk after gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 2011;54(12):3016-21.
 250. Harmon KA, Gerard L, Jensen DR, Kealey EH, Hernandez TL, Reece MS, et al. Continuous glucose profiles in obese and normal-weight pregnant women on a controlled diet: metabolic determinants of fetal growth. *Diabetes Care* 2011;34(10):2198-204.
 251. Boriboonhirunsarn D, Sunsaneevithayakul P. Abnormal results on a second testing and risk of gestational diabetes in women with normal baseline glucose levels. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2008;100:147-153.
 252. Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Weitgasser R, Prikoszovich T, Steiner H, Shnawa N et al. The Impact of Risk Factors and More Stringent Diagnostic Criteria of Gestational Diabetes on Outcomes in Central European Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1689-1695.
 253. Holt R, Jacklin P, Round J, Muggleston M, Huges R. Gestational Diabetes Mellitus: NICE for the U.S.? A Comparison of the American Diabetes Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists Guidelines With the U.K. National Institute for Health and Clinical Excellence Guidelines. *Diabetes Care* 2010;33(3):46-47.
 254. Landon MB. Is there a benefit to the treatment of mild gestational diabetes mellitus?. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(6):649-53.
-

-
255. Morikawa M, Yamada T, Akaishi R, Nishida R, Cho K, Minakami H. Change in the number of patients after the adoption of IADPSG criteria for hyperglycemia during pregnancy in Japanese women. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2010;90:339-342.
 256. Agarwal M, Dhatt G, Shah S. Gestational Diabetes Mellitus Simplifying the International Association of Diabetes and Pregnancy diagnostic algorithm using fasting plasma glucose. *Diabetes Care* 2010;33:2018-2020.
 257. Hawkins J.S. Glucose Monitoring During Pregnancy. *Curr Diab Rep* 2010;10:229-234.
 258. Lawrence J, Black MH, Hsu JW, Chen W, Sacks DA. Prevalence and Timing of Postpartum Glucose Testing and Sustained Glucose Dysregulation After Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010;33:569-576.
 259. Owens L, O'Sullivan OP, Kirwan B, Avalos G, Gaffney G, Dunne F. ATLANTIC DIP: The Impact of Obesity on Pregnancy Outcome in Glucose-Tolerant Women. *Diabetes Care* 2010;33:577-579.
 260. Lapolla A, Dalfrà MG, Fedele D. Management of gestational diabetes mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2009;2:73-82.
 261. Akinci B, Celtik A, Yener S, Yesil S. Is fasting glucose level during oral glucose tolerance test an indicator of the insulin need in gestational diabetes? *Diabetes Research and Clinical Practice* 2008;82:219-225.
 262. Kjos S, Schaeffer-Graf U. Modified Therapy for Gestational Diabetes Using High-Risk and Low-Risk Fetal Abdominal Circumference Growth to Select Strict Versus Relaxed Maternal Glycemic Targets. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl. 2):S200-S205.
 263. Bhattacharya S, Campbell DM, Liston WA, Bhattacharya S. Effect of Body Mass Index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. *BMC Public Health* 2007;7:168.
 264. Lee AJ, Hiscock RJ, Wein P, Walker S.P, Permezel M. Gestational Diabetes Mellitus: Clinical Predictors and Long-Term Risk of Developing Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:878-883.
 265. Lapolla A, Dalfrà MG, Bonomo M, Castiglioni MT, Di Cianni G, Masin M. et al. Can plasma glucose and HbA1c predict fetal growth in mothers with different glucose tolerance levels? *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007;77:465-470.
 266. Farrell T, Owen P, Kernaghan D, Ola B, Bruce C, Fraser R. Can ultrasound fetal biometry predict fetal hyperinsulinaemia at delivery in pregnancy complicated by maternal diabetes? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2007;131:146-150.
 267. Moss JR, Crowther CA, Hiller JE, Willson KJ, Robinson JS: Costs and consequences of treatment for mild gestational diabetes mellitus-evaluation from the ACHOIS randomised trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2007;7:27.
 268. Kitzmiller J, Dang-Kilduff L, Taslimi MM. Gestational Diabetes After Delivery. Short-term management and long-term risks. *Diabetes Care* 2007;30(2):S225-235.
 269. Seshiah V, Balaji V, Balaji MS, Paneerselvam A, Arthi T, Thamizharasi M, et al. Gestational diabetes mellitus manifests in all trimesters of pregnancy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007;77:482-484.
 270. Dudhbhai M, Lim L, Bombard A et al. Characteristics of patients with abnormal glucose challenge test and normal oral glucose tolerance test results: Comparison with normal and gestational diabetic patients. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006;194:e42-e45.
 271. Reader D, Splet P, Gunderson E. Impact of Gestational Diabetes Mellitus Nutrition Practice Guidelines Implemented by Registered Dietitians on Pregnancy Outcomes. *J Am Diet Assoc* 2006;106:1426-1433.
 272. Cheung W, Helmink D. Gestational diabetes The significance of persistent fasting hyperglycemia for the subsequent development of diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2006;20:21-25.

-
273. Lobner K, Knopff A, Baumgarten A, Mollenhauer U, Marienfeld S, Garrido-Franco M, et al. Predictors of Postpartum Diabetes in Women With Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 2006;55:792-797.
 274. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet. Med* 2004;21:103-113.
 275. Kjos SL, Schaefer-Graf U, Sardesi S, et al. A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. *Diabetes Care* 2001;24:1904-1910.
 276. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti A, et al. Brazilian Gestational Diabetes Study Group. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2001;24(7):1151-5.
 277. Buchanan T. Gestational diabetes: risk or myth? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999;84(6):1854-1857.
 278. Schwartz DB, Daoud Y, Zazula P, Goyert G, Bronsteen R, Wright D and Copes J. Gestational diabetes mellitus: Metabolic and blood glucose parameters in singleton versus twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:912-4.
 279. Bevier WC, Fischer R, Jovanovic L: Treatment of women with an abnormal glucose challenge test (but a normal oral glucose tolerance test) decreases the prevalence of macrosomia. *Am J Perinatol* 1999, 16(6):269-275.
 280. Kjos SL, Buchanan TA. Gestational diabetes mellitus. *NEJM* 1999;341(23):1749-56.
 281. Schäfer-Graf UM, Dupak J, Vogel M, Dudenhausen JW, Kjos SL, Buchanan TA, Vetter K. Hyperinsulinism, neonatal obesity and placental immaturity in infants born to women with one abnormal glucose tolerance test value. *J Perinat Med* 1998;26(1):27-36.
 282. Kalhan S, Rossi K, Gruca L, Burkett E, O'Brien A. Glucose turnover and gluconeogenesis in human pregnancy. *J Clin Invest* 1997;100:1775-1781.
 283. Tura A, Mari A, Prikoszovich T, Pacini G and Kautzky-Willer A. Value of the intravenous and oral glucose tolerance tests for detecting subtle impairments in insulin sensitivity and beta-cell function in former gestational diabetes. *Clinical Endocrinology* 2008;69:237-243.
 284. Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in a danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4004-4010.
 285. Po'yyho'nen-Alho M, Teramo K.A, Kaaja RJ, Hiilesmaa V.K. 50 gram oral glucose challenge test combined with risk factor-based screening for gestational diabetes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2005,121:34-37.
 286. Hernandez T, Friedman J, Van Pelt R, Barbour L. Patterns of Glycemia in Normal Pregnancy Should the current therapeutic targets be challenged? *Diabetes Care* 2011;34:1660-68.
 287. Schaeffer-Graf UM, Graf K, Kulbacka I, Kjos SL, Dudenhausen J, Vetter K, Herrera E. Maternal Lipids as Strong Determinants of Fetal Environment and Growth in Pregnancies With Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2008;31:1858-1863.
 288. Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Hanley AJ, Zinman B. The Graded Relationship between Glucose Tolerance Status in Pregnancy and Postpartum Levels of Low-Density-Lipoprotein Cholesterol and Apolipoprotein B in Young Women: Implications for Future Cardiovascular Risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):4345-53.
 289. Carpenter M. Gestational Diabetes, Pregnancy Hypertension, and Late Vascular Disease. *Diabetes Care* 2007;30(2):S246-S250.
 290. Ghassabian A, Tiemeier H. Is measurement of maternal serum TSH sufficient screening in early pregnancy? A case for more randomized trials. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(6):802-5.
 291. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE et al. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *Journal of Medical Screening* 2004;11:170-174.
 292. Bocos-Terraz JP, Izquierdo-Alvarez S, Bancalero-Flores JL, Alvarez-Lahuerta R, Aznar-Sauca A, Real-Lopez E, et al. Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. *BMC Res Notes* 2009;2:237.

-
293. Soldin OP, Soldin D, Sastoque M. Gestation-specific thyroxine and thyroid stimulating hormone levels in the United States and worldwide. *Ther Drug Monit* 2007;29:553-559.
 294. Wang S, Teng WP, Li JX, Wang WW, Shan ZY. Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2012;35(3):322-5.
 295. Stricker R, Echenard M, Eberhart R et al. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *European Journal of Endocrinology* 2007;157:509-514.
 296. Haddow JE, Cleary-Goldman J, McClain MR, et al. First- and Second-Trimester Risk of Aneuploidy (FaSTER) Research Consortium. Thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in early pregnancy and preterm delivery. *Obstetrics & Gynecology* 2010;116: 58-62.
 297. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Thyroid Antibody Positivity in the First Trimester of Pregnancy Is associated with Negative Pregnancy Outcomes *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E920-E924.
 298. Tagami T, Tamanaha T, Shimazu S, Honda K, Nanba K, Nomura H et. Al. Lipid profiles in the untreated patients with Hashimoto thyroiditis an the effect of thyroxine treatment on subclinical hypothyroidism with Hashimoto thyroiditis. *Endocrine Journal* 2010;57(3):253-258.
 299. Rovelli R, Vigone1 MC, Giovanettoni C, Passoni1 A, Maina L, Corrias A et al. Newborn of mothers affected by autoimmune thyroiditis: the importance of thyroid function monitoring in the first months of life. *Italian Journal of Pediatrics* 2010;36:24.
 300. Abbassi-Ghanavati M, Casey BM, Spong CY, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. Pregnancy outcomes in women with thyroid peroxidase antibodies. *Obstet Gynecol* 2010;116(2):381-6.
 301. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, Bonsel GJ. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol* 2009;160(6):985-91.
 302. Glinoe1 D, Riahi M, Grun JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;9(1):197-204
 303. Kuijpers JL, Vader HL, Drexhage HA, Wiersinga WM, van Son MJ, Pop VJ. Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum. *Eur J Endocrinol* 2001;145:579-584.
 304. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12(1):63-8.
 305. Sieiro Netto L, Medina Coeli C, Micmacher E, Mamede Da Costa S, Nazar L, Galvao D, Buescu A, Vaisman M 2004 Influence of thyroid autoimmunity and maternal age on the risk of miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 52:312-316.
 306. Ghafoor F, Mansoor M, Malik T, Malik MS, Khan AU, Edwards R, Akhtar W. Role of thyroid peroxidase antibodies in the outcome of pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006;16:468-471.
 307. De Carolis C, Greco E, Guarino MD, Perricone C, Dal Lago A, Giacomelli R, Fontana L, Perricone R. Anti-thyroid antibodies and antiphospholipid syndrome: evidence of reduced fecundity and of poor pregnancy outcome in recurrent spontaneous aborters. *Am J Reprod Immunol* 2004;52:263-266.
 308. Negro R, Mangieri T, Coppola L, Presicce G, Casavola EC, Gismondi R et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum Reprod* 2005;20(6):1529-33.
 309. Moleti M, Presti V, Mattina F, Mancuso A, Vivo A, Giorgianni G et al. Gestational thyroid function abnormalities in conditions of mild iodine deficiency: early screening versus continuous monitoring of maternal thyroid status. *European Journal of Endocrinology* 2009;160:611-617.
 310. Sezer K, Kamel N, Unlu C, Celik HK. Impact of first trimester and postpartum period thyroid autoantibodies on abortus incidence in Turkish pregnant women. *Gynecol Endocrinol* 2009;25:387-91.
-

-
311. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstetrics & Gynecology* 2008; 112:85-92.
 312. Lambert-Messerlian G, McClain M, Haddow JE, et al. First- and second-trimester thyroid hormone reference data in pregnant women: a FaSTER (First- and Second-Trimester Evaluation of Risk for aneuploidy) Research Consortium study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:62.e1-e6.
 313. Tan T. Are women who are treated for hypothyroidism at risk for pregnancy complications? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006;194:e1-e3.
 314. Caixas A, Albareda M, Garcia-Patterson A, Rodriguez- Espinosa J, de Leiva A, Corcoy R. Postpartum thyroiditis in women with hypothyroidism antedating pregnancy? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4000-4005.
 315. Glinoe D. The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy. *TEM* 1998;9(10):403-11.
 316. Dosiou C, Sanders G, Araki S and Crapo L. Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis. *European Journal of Endocrinology* 2008;158:841-851.
 317. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid Function and Human Reproductive Health. *Endocrine Reviews* 2010;31:702-755.
 318. Karacay O, Sepici-Dincel A, Karcaaltincaba D, Sahin D, Yalvaç S, Akyol M, Kandemir O, Altan N. A quantitative evaluation of total antioxidant status and oxidative stress markers in preeclampsia and gestational diabetic patients in 24-36 weeks of gestation. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;89(3):231-8
 319. Kim YJ, Hongb YC, Leeb KH, Parkc HJ, Parkd EA, Moona HS et al. Oxidative stress in pregnant women and birth weight reduction. *Reproductive Toxicology* 2005;19:487-492.
 320. Ahameda M, Mehrotrab PK, Kumarc P, Siddiquia MKJ. Placental lead-induced oxidative stress and preterm delivery. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2009;27:70-74.

ТРУДНИЦЕ (Прилог 1)

Име и презиме труднице	
Телефон	
Датум рођења	
Занимање и степен стручне спреме	
Недеља гестације	
Очекивани термин порођаја	
Трудноћа по реду	
Претходне трудноће (порођаји): у термину или превремени	
Начин порођаја у претходним трудноћама: спонтани/ индуковани / Царски рез / вакуум	
Телесна маса деце у претходним трудноћама	
Малформације	
Мртворођеност	
Хидрамнион	
Спонтани побачаји, и у којој недељи ДА НЕ	
Намерни побачаји, и у којој недељи ДА НЕ	
Стерилитет ДА НЕ	
Ранији поремећај толеранције глукозе ДА НЕ	
Гојазност ДА НЕ	
Дислипидемија ДА НЕ	
Повишен крвни притисак пре и/или током трудноће	
Пушење, колико дуго, и колико цигарета дневно	
Конзумирање алкохола, и у којој дози	
Породична анамнеза за хроничне болести (повишен крвни притисак, шећерна болест, срчана обољења, малигне болести, дислипидемија)	
Алергија на храну и лекове	
Менструални циклус (уредан, трајање крварења, обилност)	
Телесна маса (кг), Телесна висина(м), ИТМ	
Датум попуњавања упитника	

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

Редни број-РБ	
Идентификациони број-ИБР	
Тип документације-ТД	Монографска публикација
Тип записа-ТЗ	Текстуални штампани материјал
Врста рада- ВР	Докторска дисертација
Аутор- АУ	Мр др Виолета Младеновић
Ментор- МН	Проф др Александар Ђукић
Наслов рада- НР	Анализа параметара гликорегулације, липорегулације, и параметара функције шпитасте жлезде
Језик публикације- ЈП	Српски (ћирилица)
Језик извода –ЈИ	Српски/Енглески
Земља публиковања- ЗП	Србија
Уже географско подручје- УГП	Шумадија
Година- ГО	2013.
Издавач- ИЗ	Ауторски репринт
Место и адреса- МС	34000 Крагујевац, Светозара Марковића 69
Физичи опис рада- ФО	129 страна, 8 поглавља, 23 слика, 40 табела, 320 референци
Научна област:	Медицина
Научна дисциплина- ДИ	Ендокринологија
Предметна одредница/ кључне речи ПО	Трудноћа, гестацијски дијабетес мелитус, тироидна функција
УДК	
Чува се- ЧУ	У библиотеци Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу

САЖЕТАК

Трудноћа представља стање резистенције на инсулин која у неких жена може да предиспонира развој дијабетеса, који је удружен са повећаним ризиком и по мајку и по плод. Током трудноће су чести и поремећаји тироидне функције, посебно аутоимунска тироидна болест (АИТБ) и хипотироидизам.

Основни циљ истраживања је анализа параметара гликорегулације, липорегулације и параметара функције штитасте жлезде током трудноће. Истраживање представља клиничку, опсервациону, неинтервентну, аналитичку, проспективну, кохортну студију, спроведене у једном центру. Основни критеријуми за укључивање пацијената у студију су били: женски пол, старост изнад 18 година и постављена дијагноза виталне и жељене трудноће у првом триместру. Протокол истраживања је подразумевао да оно буде обављено током четири посете пацијенткиња (у 1., 2. и 3. триместру трудноће, као и четири недеље после порођаја): ОГТТ са 100 g глукозе, са одређивањем гликемије и инсулинемије у 0, 60, 120 и 180 минути, *HbA1c*, параметри функције штитасте жлезде (*fT4*, *fT3*, *TSH*, анти*TG* антитела, анти*TPO* антитела, калцитонин), стандардне лабораторијске анализе, липидограм (*tHOL*, *HDL*, *LDL*, *TAG*). У даље истраживање су укључене само пацијенткиње које су имале све укључујуће и ни један искључујући критеријум. На основу резултата ОГТТ стратификовали смо испитанице у три групе: нормална толеранција глукозе (НТГ), минимални поремећај гликорегулације (МПГ) и гестацијски дијабетес мелитус (ГДМ), односно у две групе: нормална толеранција глукозе (НТГ) и патолошка толеранција глукозе (ПТГ=МПГ+ГДМ).

Од 92 труднице код којих је постављена дијагноза виталне и жељене трудноће старости до 12 недеља, 77 трудница је завршило испитивање. Популација испитаница има просечно $30,8 \pm 4,7$ (19-41) година. Показано је да постоји утицај броја фактора ризика на степен поремећаја толеранције гликозе ($p=0,034$), а највећи број испитаница нема ни један фактор ризика (48 %). Од свих испитаница, њих 9 је имало ГДМ, а још њих 9 је имало МПГ (укупно 18 од 77 испитаница је имало ПТГ). Показан је пораст поремећаја толеранције гликозе са напредовањем трудноће (најизраженији у другом и трећем триместру), док су после порођаја све испитанице показале НТГ. Показано је да је просечна вредност инсулинемије је највећа у првом и другом триместру у групи са МПГ у 60. и 120. минути, а у групи ГДМ у 120. минути, током трећег триместра највећа у 0. и 60. минути у групи МПГ, док је у 120. и 180. минути највећа у групи ГДМ. Просечна вредност инсулинемије током трудноће је значајно виша код трудница са ПТГ.

Чак 25,9% учесница у истраживању је имало новооткривену аутоимунску болест тироидеје. Испитивањем је показано је у популацији испитаница без АИТБ (59) да како трудноћа напредује, вредност *fT4* опада у другом и трећем триместру, да би се после порођаја вратила на вредност приближно оној у првом триместру, и да како трудноћа напредује расте вредност *TSH*, да би се после трудноће вратила на вредност приближно оној у првом триместру, као и да је највећи број трудница имао вредности *TSH* у препорученом опсегу референтних вредности.

Анализом испитиване популације без присуства АИТБ и без поремећаја толеранције гликозе (46) је показано је да гликемија наше опада како трудноћа напредује, да би се после порођаја вратила на вредност као пре трудноће. Током ОГТТ гликемија у 60., 120. и 180. минути расте како напредује трудноћа. Показано је да како трудноћа напредује, просечне вредности параметара липорегулације расту, посебно у трећем триместру, да би се после порођаја вратиле на вредност као пре трудноће.

Највећи број порођаја је обављен вагиналним путем (79,2%), најчешће је порођај обављен у 39. недељи гестације. Од компликација порођаја најчешће су:

хипербилирубинемија (54,5%), хипогликемије (18,2%) и респираторне компликације новорођенчади (10,4%). Када су параметри неповољног исхода узети у разматрање, показано је да број фактора ризика значајно утиче на исход трудноће ($p < 0,005$). Такође је показано да степен поремећаја толеранције гликозе током трудноће утиче на исход трудноће, као и да пацијенткиње са НТГ најчешће имају повољан исход трудноће, а како напредује поремећај толеранције гликозе, од МПГ до ГДМ, тако и расте број трудноћа са неповољним исходом.

Испитивањем параметра оксидативног статуса током трудноће показана је статистички значајна разлика у вредностима *SOD* како трудноћа напредује ($p = 0,041$). Показана је значајно виша вредност *SOD* код трудница са ПТГ током трудноће ($p < 0,001$), као и после порођаја у односу на труднице са НТГ, као и значајно виша вредност *SOD* код трудница са неповољним исходом у првом и трећем триместру ($p < 0,001$), као и после порођаја ($p < 0,001$), док се вредности *SOD* нису разликовале значајно у другом триместру трудноће.

По први пут су утврђене вредности гликемија током ОГТТ-а и вредности тиреоидног статуса у здравој популацији током сва три триместра трудноће, дефинисане су разлике у оксидативном статусу код пацијенткиња са повољним и са неповољним исходом трудноће.

Датум прихватања теме од 17.11.2011.
стране ННВ- ДП

Чланови комисије- КО

проф. др Ђуро Маџут, председник
Медицински факултет Универзитета у Београду

проф. др Мирјана Варјачић, члан
Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

проф. др Снежана Живанчевић Симоновић, члан
Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

KEY WORDS DOCUMENTATION

Accession number- ANO

Identification number- INO

Documentation type – DT Monographic publication

Type of records – TR Textual material, printed

Contents – CC PhD Thesis

Author – AU Violeta Mladenovic, MD

Menthor - MN Aleksandar Djukic, MD, PhD

Title: The analysis of parameters of glicoregulation,
liporegulation and thyroid function during
pregnancy

Language of text – LT Serbian (Cyrilic)

Language of abstract- LA Serbian/English

Country of publication – CP Serbia

Locality of publication: - LP Sumadija municipality

Publication year – PY 2013.

Publication place – PP 34000 Kragujevac Svetozara Markovica 69

Physical description - PD Thesis contains 129 pages, 8 chapters, 23 figures,
40 tables, 320 references

Scientificfield–SF Medicine

Scientific discipline-SD Endocrinology

Subject/key words- SKW Pregnancy, gestational diabetes mellitus, thyroid
function

UDC

Holding data- HD Library of Faculty of Medical Sciences, University
of Kragujevac, Serbia

Abstract- A

Pregnancy presents a state of insulin resistance that can predispose diabetes development in some women, and is associated with increased risk for neonate and for mother. During pregnancy are often thyroid disorders, especially autoimmune thyroid disease (AITD) and hypothyroidism.

The main goal of the research was analysis of parameters glycoregulation, liporegulation and thyroid function during pregnancy. This research presents clinical, observational, noninterventive, analytic, prospective, cohort study, conducted in one center. Inclusion criteria were: female gender, older than 18 years and diagnosis of vital and desired pregnancy in the first trimester. Study protocol imply that it should be done during four visits (1st, 2nd and 3rd trimester, and 4 weeks after delivery): OGTT with 100 g glucose, with specifying glicemia and insulinemia in 0., 60., 120. and 180. minutes and *HbA1c*, thyroid function parameters (*fT4*, *fT3*, *TSH*, anti*TG* antibodies, anti*TPO* antibodies, calcitonin), standard laboratory analysis, lipids (*tHol*, *HDL*, *LDL*, *TAG*).

According to OGTT results we divided patients in three groups: normal glucose tolerance (NGT), minimal disorder of glycoregulation (MDG) and gestational diabetes mellitus (GDM), respectively in two groups: normal glucose tolerance and pathologic glucose tolerance (PTG=MDG+GDM).

The research included 92 pregnant women with diagnosis of vital and desired pregnancy in the first trimester, while 77 finished examination. Patients were average 30,8±4,7 (19-41) years old. It was shown that there was impact the number of risk factors on degree of glucose tolerance disorder ($p=0,034$), while most of patients had no risk factor (48 %). From 77 patients, the 9 was with GDM, 9 was with MPG (18 with PTG). As pregnancy progress, disorder of glucose tolerance increased (in 2nd and 3rd trimester), while four weeks after delivery all were with NTG. The average insulinemia during pregnancy is the greatest in 1st and 2nd trimester in MDG group in 60. and 120. minute, in GDM group in 120. minute, during 3rd trimester greatest in 0. and 60. minute in MDG group, while in 120. and 180. minute greatest in GDM group. The average insulinemia during pregnancy is significantly great in PTG.

The new found autoimmune thyroid disease was present in 25,9 % patients. It was shown in patients without AITD (59) as pregnancy progress, that *fT4* decrease in 2nd and 3rd trimester, while after delivery turn to value approximate to 1st trimester, as pregnancy progress, *TSH* value increase, while after delivery turn to value approximate to 1st trimester, most of patients had *TSH* value in reference range.

Analysing patients without AITD and without glucose tolerance disorders (46), it was shown that fasting glucose decrease as pregnancy progress, while after delivery turn to the value before pregnancy. During OGTT glicemia in 60., 120. and 180. minute increase as pregnancy progress. During pregnancy, the average lipid parameters value increase, especially in 3rd trimester, while after delivery turn to the value before pregnancy.

The most frequent was vaginal delivery (79,2%), mostly in 39. week of gestation. Among the adverse outcome during delivery, the most frequent were: hyperbilirubinemia (54,5%), hypoglicemia (18,2%) and respiratory complications (10,4%).

Including parameters of adverse outcome, it was shown that number of risk factors significantly impact on pregnancy outcome ($p<0,005$). It was also shown that degree of glucose tolerance disorder during pregnancy impact on pregnancy outcome, as well as NGT patients mostly had favourably pregnancy outcome, as glucose tolerance disorder progress, from MDG to GDM, there was increased number of adverse outcome pregnancies.

Examination of oxidative stress parameter during pregnancy showed statistically significant difference in *SOD* value as pregnancy progress ($p=0,041$), and statistically significant increased *SOD* in PTG pregnant women during pregnancy ($p<0,001$), and after delivery comparing to NGT women, and significantly increased *SOD* value in adverse outcome pregnancies in 1st and 3rd trimester ($p<0,001$), and after delivery ($p<0,001$), while *SOD* values did not differ significantly in 2nd trimester.

This research brought for the first time established values of glicemia during OGTT and parameters of thyroid function in healty women in our population during all three trimesters, and defined difference in oxidative status in women with favourable and unfavorable pregnancies.

Accepted by the Scientic Board 17.11.2011.

on:

Defended on:

Djuro Macut, MD, PhD, chairman
Medical Faculty in Belgrade

Mirjana Varjacic, MD, PhD, member
Faculty of Medical Sciences in Kragujevac

Snezana Zivancevic-Simonovic, MD, PhD member
Faculty of Medical Sciences in Kragujevac

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I. Аутор
Име и презиме: Виолета Младеновић
Датум и место рођења: 20.04.1973., Крагујевац
Садашње запослење: Центар за ендокринологију Клинике за интерну медицину КЦ Крагујевац, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
II. Докторска дисертација
Наслов: АНАЛИЗА ПАРАМЕТАРА ГЛИКОРЕГУЛАЦИЈЕ, ЛИПОРЕГУЛАЦИЈЕ И ПАРАМЕТАРА ФУНКЦИЈЕ ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ ТОКОМ ТРУДНОЋЕ
Број страница: 129
Број слика: 23, број табела 40
Број библиографских података: 320
Установа и место где је рад израђен: Центар за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клинике за интерну медицину Клиничког Центра „Крагујевац“ и Центар за Молекулску медицину и испитивање матичних ћелија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
Научна област (УДК): Клиничка и експериментална интерна медицина, ендокринологија
Ментор: проф. др Александар Ђукић
III. Оцена и одбрана
Датум пријаве теме: 24.06.2011.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: 01-8533/3-19, 17.11.2011.
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: <ol style="list-style-type: none">1. проф. др Александар Ђукић, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Патофизиологија и Интерна медицина,2. проф. др Мирјана Варјачић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија,3. доц. др Ђуро Маџут, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: <ol style="list-style-type: none">1. проф. др Александар Ђукић, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Патофизиологија и Интерна медицина,2. проф. др Мирјана Варјачић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија,3. доц. др Ђуро Маџут, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина

Комисија за оцену докторске дисертације:

1. доц. др Ђуро Маџут, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. проф. др Мирјана Варјачић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан
3. проф. др Снежана Живанчевић Симоновић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан

Комисија за одбрану докторске дисертације:

1. проф. др Ђуро Маџут, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. проф. др Мирјана Варјачић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан
3. проф. др Снежана Живанчевић Симоновић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан

Датум одбране дисертације:

БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ АУТОРА

Лични подаци

Име и презиме: Виолета Младеновић
Датум рођења: 20.04.1973. године
Место рођања: Крагујевац, Србија
Телефон: 064-16-234-96
E-mail: *vikicam@ptt.rs*

Садашње запослење

Специјалиста интерне медицине, субспецијалиста ендокринолога,
Центар за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клинике за интерну
медицину Клинички Центар „Крагујевац“
Асистент на предмету интерна медицина Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Образовање

1988 Основна школа „Радоје Домановић“ у Крагујевцу
1992 Прва крагујевачка гимназија
1999 Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу - доктор медицине
2005 Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу - магистар медицинских наука
2005 Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу - специјалиста интерне
медицине
2007 Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу - уписана у III годину
докторских академских студија, подручје експериментална и клиничка интерна
медицина, модул-ендокринологија
2011 Медицински факултет Универзитета у Београду - субспецијалиста ендокринолога

Професионално искуство

2000-2005 Засновала радни однос на одређено време на Медицинском факултету у
Крагујевцу у својству научног сарадника
2005- и даље Засновала је стални радни однос у Центру за ендокринологију, дијабетес
и болести метаболизма Клинике за интерну медицину Клиничког Центра
„Крагујевац“, где и данас ради као лекар специјалиста интерне медицине,
субспецијалиста ендокринолога, на пословима Начелника Одељења за
дијабетес

Педагошко искуство

2005-2008 Активно учествује у извођењу наставе на предмету интерна медицина
Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
2008 Запослена на Факултету медицинских наука у Крагујевцу као сарадник у
настави за ужу научну област Интерна медицина (поновни избор 2009.
године)
2011 Изабрана је у звање асистента на предмету интерна медицина Факултета
медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Остале активности

- Познавање рада на рачунару (*Word, Excel, Power Point, SPSS, Internet*)
 - Активно знање енглеског језика
-

Научно истраживачки рад

До сада је објавила: 13 радова у целини, (4 у часопису од међународног значаја (M22, M23), 9 у часописима националног значаја (M52, M53), 25 радова саопштених на научним скуповима међународног значаја штампаних у изводу (M34), 16 радова саопштених на научним скуповима националног значаја штампаних у изводу (M64).

СПИСАК ОБЈАВЉЕНИХ РАДОВА

Радови објављени у целини у међународним часописима са рецензијом:

1. Zdravkovic V, **Mladenovic V**, Colic M, Bankovic D, Lazic Z, Petrovic M, Simic I, Knezevic S, Pantovic S, Djukic A, Zdravkovic N. NT-proBNP for prognostic and diagnostic evaluation in patients with acute coronary syndromes. Running headline: NT-proBNP in acute coronary syndromes. *Kardiologia Polska* 2013;71,5:472-479.
2. Andjelkovic M, **Mladenovic V**, Djukic A, Jankovic S. A Case report: Cushing syndrome in pregnancy diagnosed after delivery. *Cent Eur J Med* 2013;8(5):674-678.
3. **Mladenovic V**, Djukic A, Varjagic M, Macut D. Promena parametara glikoregulacije u gestacijskom diabetes mellitus-u u uslovima različitih pristupa uvodenju insulinske terapije. *Srp Arh Celok Lek* 2012;140(9-10):583-588.
4. **Mladenovic V**, Zdravkovic V, Jovic M, Vučić R, Irić-Ćupić V, Rosić M. Influence of admission plasma glucose level on short and long-term prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Vojnosanit Pregl* 2010;67(4):291-5.

Радови у часописима од националног значаја штампани у целини:

1. **Младеновић В**, Петровић Ј, Бубања Д, Ђокић И, Ђукић С, Веселиновић М, Анђелковић М, Стефановић С. Хиперпролактинемија: дијагноза и принципи лечења. *Med J (Krag)* 2013; 47(3):130-136.
 2. **Mladenovic V**, Djukic A, Djukic S, Djurdjevic P, Zivancevic-Simonovic S. Dynamic of changes of oxidative stress during acute myocardial infarction depending on development phases of metabolic syndrome. *HEALTHMed* 2013;7(5):1519-1525.
 3. Jovic M, Bankovic D, Zdravkovic V, **Mladenovic V**, Jankovic S, Lazic Z, Stankovic B, Canovic D, Gajovic O, Mitrovic V, Mitrovic V. Predictors of perioperative cardiovascular deaths in non-cardiac surgery: case study. *HEALTHMed* 2013;7(5):1663-1671.
 4. Lazarevic P, Bujanja D, Bujanja I, **Mladenovic V**, Djukic A. The analysis of modified factors associated with improved glycemic control in patients with insulin-depending type 2 diabetes mellitus after treatment in Specialized hospital "Mercur" in Vrnjacka Banja: The effects of standardized educational diabetes programme. 2013.
 5. Kovačević Z, Jančićević Petrović M, Šarenac T, **Mladenović V**, Stojilković T. Akutna intermitentna porfirija. *PONS Med J* 2012, Volumen 9, Sveska 3, 110-114.
 6. Бубања Д, Тирић Ј, **Младеновић В**, Ђукић С, Нешић Ј, Бубања И. Прогностички фактори исхода лечења Грејвс-ове орбитопатије применом улсних доза гликокортикоида. *Медицински часопис* 2009; 2(2): 7-12.
 7. Стефановић С, Јанковић С, Ружић-Зечевић Д, **Младеновић В**. Акутна бубрежна инсуфицијенција изазвана јодним контрастним средством: приказ случаја. *Рационална терапија* 2009, Vol. I, No. 1, 15-20.
 8. **Младеновић В**, Ђукић А, Пантовић В, Шипетић С. Епидемиолошке карактеристике популације оболеле од шећерне болести на територији града Крагујевца. *Медицински часопис* 2008; 42(2): 7-12.
 9. Ђукић А, Ђурђевић П, **Младеновић В**, Живанчевић-Симоновић С. Ефекат репаглинида на прву фазу секреције инсулина код особа са нарушеном хомеостазом гликозе, *Медицински часопис* 2005; 1(7-12).
-

Радови саопштени на скупу од међународног значаја, апстракти штампани у изводу:

1. **Mladenovic V**, Djukic A, Sipetic S. Lipid profile in type 1 diabetic patients in Kragujevac. 15th European Congress of Endocrinology, Copenhagen, 2013.
 2. **Mladenovic V**, Djukic A, Varjagic M, Macut D. Lipid profile in in patients with gestational diabetes mellitus. 7th International DIP Symposium Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome and Pregnancy, Florence, 14-16. Mart 2013.
 3. **Mladenovic V**, Djukic A, Varjagic M, Macut D. The antropometric parameters of newborns in patients with gestational diabetes mellitus. 7th International DIP Symposium Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome and Pregnancy, Florence, 14-16. Mart 2013.
 4. **Mladenovic V**, Petrovic J, Djukic A, Varjagic M, Macut D. Kliničke karakteristike i ishod pacijentkinja sa gestacijskim diabetes mellitus-om. Трећи конгрес ендокринолога Србије са међународним учешћем, Београд, 2012.
 5. **Mladenovic V**, Petrovic J, Djukic A, Varjagic M, Macut D. Parametri glikoregulacije pacijentkinja sa gestacijskim diabetes mellitus-om. Трећи конгрес ендокринолога Србије са међународним учешћем, Београд, 2012.
 6. **Mladenovic V**, Petrovic J, Djukic A, Varjagic M, Macut D. Metabolic parameters and outcome in women with gestational diabetes mellitus with the history of polycystic ovary syndrome. International Symposium on Advances in PCOS, Beograd, 2012.
 7. **Mladenovic V**, Petrovic J, Djukic A. Kvalitet glikoregulacije gojaznih pacijenata obolelih od dijabetesa tipa 2 na oralnoj antidijabetesnoj terapiji. Prvi srpski kongres o gojaznosti sa međunarodnim učešćem, Zlatibor, 2012.
 8. **Mladenovic V**, Djukic A, Petrovic J, Sipetic S. The antropometric characteristic of type 1 diabetic patients in Kragujevac. 15th International & 14th European Congress of Endocrinology, Florence, 2012.
 9. Petrovic J, **Mladenovic V**, Djukic A, Sipetic S. The antropometric characteristic of type 2 diabetic patients in Kragujevac. 15th International & 14th European Congress of Endocrinology, Florence, 2012.
 10. Iric Cupic V, Davidovic G, Zdravkovic V, Djokic I, Vucic R, Petrovic M, Djurdjevic P, **Mladenovic V**, Vuckovic J, Cupic B. The effect of two years statin therapy on atherogenic index in patient with hyperlipidemia. Mediterranean Cardiology Meeting, Clinical and Interventional Cardiology, 29-31 May 2011.
 11. Iric Cupic V, Davidovic G, Zdravkovic V, Djokic I, Vucic R, Petrovic M, Djurdjevic P, **Mladenovic V**, Vuckovic J, Cupic B. Hypotenzia as the bad side effect during neuroleptic treatments. Mediterranean Cardiology Meeting, Clinical and Interventional Cardiology, 29-31 May 2011.
 12. Iric Cupic V, Davidovic G, Zdravkovic V, Djokic I, Vucic R, Petrovic M, Djurdjevic P, **Mladenovic V**, Vuckovic J, Cupic B. The effect of atorvastatin on lipoproteins parameter. Mediterranean Cardiology Meeting, Clinical and Interventional Cardiology, 29-31 May 2011.
 13. **Mladenovic V**, Djukic A, Petrovic J, Sipetic S. The presence of risk factors for cardiovascular disease in type 2 diabetes patients. 13th European Congress of Endocrinology, Rotherdam, 24-28 April 2011.
 14. **Mladenovic V**, Djukic A, Varjagic M, Mitrovic M, Macut D. Thyroid disorders in patients with gestational diabetes mellitus. 6th International Symposium Diabetes and Pregnancy, Salzburg, 23-26. Mart 2011.
 15. **Mladenovic V**, Djukic A, Petrovic J, Zdravkovic V. Lipid profile in patients with ST-segment elevation myocardial infarction with or without diabetes. 12th European Congress of Endocrinology, Prague, 24-28 April 2010.
-

16. Petrovic J, **Mladenovic V**, Djukic A, Sipetic S. Lipid profile in type 2 diabetic patients in Kragujevac. 12th European Congress of Endocrinology, Prague, 24-28 April 2010.
17. **Младеновић В**, Ђукић А, Петровић Ј, Здравковић В. Повезаност пријемне гликемије и једногодишњег преживљавања у СТЕМИ пацијената са и без дојабетес мелитуса. 6. Српски конгрес о шећерној болести са међународним учешћем, Београд, 2009.
18. Петровић Ј, **Младеновић В**, Ђукић А, Шипетић С. Липидни профил пацијената оболелих од дијабетеса типа 2 на територији града Крагујевца. 6. Српски конгрес о шећерној болести са међународним учешћем, Београд, 2009.
19. **Mladenovic V**, Djukic A, Jovic M, Zdravkovic V, Rosic M. Influence of admission plasma glucose level on short and long-term prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. 11th European Congress of Endocrinology, Istanbul, Turkey, 25-29 April 2009.
20. **Младеновић В**, Ђукић А, Бубања Д, Петровић Ј, Ђурђевић П, Живанчевић С. Ефекат репаглинида на прву фазу секреције инсулина код особа са нарушеном хомеостазом гликозе, први конгрес ендокринолога Србије са међународним учешћем, Београд, 2008.
21. Петровић Ј, Ђокић И, **Младеновић В**, Бајовић Ј. Утицај хормонске супституционе терапије на липидни профил менопаузалних жена, Први конгрес ендокринолога Србије са међународним учешћем, Београд, 2008.
22. Arsenijević AN, Zelen I, Zdravković N, Djukić A, Živančević- Simonović S, Baskić D, **Mladenović V**, Simić S, Jovanović I, Djurdjević P. Is glycosuria better parameter than glycemia for monitoring of glycoregulation during induction diabetes mellitus by multiple low doses of streptozotocin in C57BL/6 mice? Материјали конференције, Медицинска наука, Молодџь и современность Смоленск 2007.
23. Djukić A, Jelić S, **Mladenović V**, Bajović Lj, K.Lalić, N.M.Lalić Relationship between blood pressure values, glucose tolerance and insulinaemia in patients with metabolic syndrome with or without coronary disease HID 2006, 11th Scientific Meeting, 6-8. April 2006, Belgrade, Serbia & Montenegro
24. Djukić A, Djurdjevic P, **Mladenović V** and S. Zivancevic-Simonovic The effect of repaglinide on the first phase of insulin secretion in person with impaired glucose homeostasis (Repaglinide can correct the first phase of insulin secretion in person with prediabetes) Chinese Journal of Pathophysiology 2006, 22(13)
25. Djukic A, Djurdjevic P, **Mladenovic V** i Zivancevic-Simonovic S. Propylthiouracil and function of phagocytic peripheral blood cells in persons with hyperthyreoidism. The 5th International Congress of Pathophysiology, Beijing, China, 2006.

Радови саопштени на скупу од националног значаја, апстрактни штампани у изводу:

1. Јовић М, Здравковић В, **Младеновић В**. Једногодишње преживљавање у СТЕМИ пацијената оболелих од Дијабетес мелитуса у Коронарној јединици КЦ Крагујевац. Континуирана медицинска едукација Медицинског факултета у Београду: Добра метаболичка регулација као основ успеха кардиоваскуларне терапије, 2009.
 2. **Младеновић В**, Ђукић А, Бубања Д. Терапија дијабетеса типа 2 у пацијената оболелих на територији града Крагујевца. Први национални конгрес рационалне терапије у медицини, Крагујевац, 2008.
 3. Бубања Д, **Младеновић В**, Ђукић А, Тољић Д, Метиљевић З. Учесталост кортикостероидне терапије у лечењу Гравес-ове офталмопатије у КЦ Крагујевац Први национални конгрес рационалне терапије у медицини, Крагујевац, 2008.
-

4. **Младеновић В**, Ђукић А, Бубања Д, Ђукић С, Нешић Ј, Ђурђевић П, Шипетић С, Пантовић В. Карактеристике липорегулације у особа оболелих од дијабетеса на територији града Крагујевца. XXXIII Октобарски здравствени дани- Сажеци радова, Медицински часопис 2008; 42(1) Супплемент 1.
 5. Нешић Ј, **Младеновић В**, Ђукић А, Пантовић С, Бубања Д, Ђукић С, Живанчевић С, Арсенијевић Н. Липорегулација и функција фагоцитирајућих леукоцита периферне крви оболелих од дијабетес мелитус-а тип 2. XXXIII Октобарски здравствени дани- Сажеци радова, Медицински часопис 2008; 42(1) Супплемент 1.
 6. Бубања Д, Ђукић А, **Младеновић В**, Ђукић С, Ђурђевић П., Нешић Ј, Живанчевић С, Арсенијевић Н. Утицај прогресије метаболичког синдрома Х на липорегулацију и оксидативни стрес у пацијената са коронарном болешћу. XXXIII Октобарски здравствени дани- Сажеци радова, Медицински часопис 2008; 42(1) Супплемент 1.
 7. Ђукић С, Анђелковић Н, Ђукић А, Ђурђевић П, Живанчевић С, Варјачић М, **Младеновић В**, Бубања Д, Нешић Ј, Антовић Ј Висока инциденција поремећаја коагулације намеће потребу рутинског скрининга поремећаја хемостазе код жена са менорагијом. XXXIII Октобарски здравствени дани- Сажеци радова, Медицински часопис 2008; 42(1) Супплемент 1.
 8. **Младеновић В**, Ђукић А, Бубања Д, Ђукић С, Нешић Ј, Ђурђевић П, Шипетић С, Пантовић В. Квалитет липорегулације пацијената оболелих од дијабетеса на територији града Крагујевца. Други Конгрес о хиперлиппротеинемјама Србије, Нови Сад, 2008.
 9. Нешић Ј, **Младеновић В**, Ђукић А, Бубања Д, Живанчевић С, Арсенијевић Н. Утицај вредности липида на фагоцитну активност леукоцита периферне крви пацијената оболелих од дијабетес мелитус-а тип 2. Други Конгрес о хиперлиппротеинемјама Србије, Нови Сад, 2008.
 10. Бубања Д, Ђукић А, **Младеновић В**, Ђукић С, Ђурђевић П., Живанчевић С, Арсенијевић Н. Параметри липорегулације и оксидативног стреса током прогресије метаболичког синдрома Х у пацијената са коронарном болешћу. Други Конгрес о хиперлиппротеинемјама Србије, Нови Сад, 2008.
 11. Djukić A, Živančević- Simonović S, Djurdjević P, Baskić D, Zdravković N, **Mladenović V**, Jovanović., Popović S, Radosavljević G, Arsenijević NN. Efekat propiltiouracila na funkciju fagocita periferne krvi kod osoba sa hiperfunkcijom štitaste žlezde. XXXII Oktobarski zdravstveni dani- sažeci radova, Medicinski časopis 2007; 41(1) Suppl. 1: 19.
 12. Zdravković N, Djukić A, Živančević-Simonović S, Baskić D, **Mladenović V**, Jovanović I, Popović S, Djurdjević P, Radosavljević G, Lukić M. Dinamika promene biohemijskih parametara glikoregulacije tokom indukcije malih, ponovljenih doza streptozotocina miševima soja C57BL/6. XXXII Oktobarski zdravstveni dani- sažeci radova, Medicinski časopis 2007; 41(1) Suppl. 1: 22.
 13. **Младеновић В**. Заступљеност близаначке трудноће и начин завршетка порођаја на Клиници за гинекологију и породилство у Крагујевцу у периоду од 1993.-1997. 40. Конгрес студената медицине и стоматологије Југославије, Врњачка Бања, 1998.
 14. Божић Д, **Младеновић В**. Л/С однос у процени пулмоналне зрелости код ПИХ-а. 40. Конгрес студената медицине и стоматологије Југославије, Врњачка Бања, 1998.
 15. **Младеновић В**, Божић Д. Хипертензивни поремећаји у трудноћи и порођај на Клиници за гинекологију и породилство у Крагујевцу у периоду од 1994. до 1995. год. 39. Конгрес студената медицине и стоматологије Југославије, Нови Сад, 1997.
 16. Божић Д, **Младеновић В**. Заступљеност пременструалног синдрома у студентској популацији 5. и 6. године Медицинског факултета у Крагујевцу, 39. Конгрес студената медицине и стоматологије Југославије, Нови Сад, 1997.
-

CURICULUM VITAE

Personal data

First and last name: Violeta Mladenovic
Date of birth: 20.04.1973.
Place of birth: Kragujevac, Srbija
Phone: 064-16-234-96
E-mail: vikicam@ptt.rs

Employment

Specialist of internal medicine, endocrinologist
Department for Endocrinology, Diabetes and Metabolism Diseases, Internal Clinic, Clinical center Kragujevac
Assistant, Internal medicine, Faculty of medical sciences University of Kragujevac

Education

1988 Primary school „Radoje Domanovic“, Kragujevac
1992 High school (Gimnasium) in Kragujevac
1999 Faculty of medicine, University of Kragujevac - MD
2005 Faculty of medicine, University of Kragujevac - Mr
2005 Faculty of medicine, University of Kragujevac - Specialist of internal medicine
2007 Faculty of medicine, University of Kragujevac, Doctoral academic studies, Experimental and clinical medicine - endocrinology
2011 Faculty of medicine, University of Belgrade, endocrinologist

Professional experience

2000-2005 Faculty of medicine, University of Kragujevac, research fellow
2005-present Specialist of internal medicine, endocrinologist
Department for Endocrinology, Diabetes and Metabolism Diseases, Internal Clinic, Clinical center Kragujevac

Teaching

2005-2008 researching fellow, Faculty of medicine, University of Kragujevac
2008-2010 teaching fellow, Internal medicine, Faculty of medicine, University of Kragujevac, (reappointment 2009.)
2011 assistant, Internal medicine, Faculty of medical sciences University of Kragujevac

Other activities

- PC (*Word, Excel, Power Point, SPSS, Internet*)
- Language: English (fluent)

Scientific publication

Published 13 papers in extenso (4 papers published in international journals (M22, M23), 9 in papers published in national journal (M52, M53), 25 papers published in international journals as abstracts (M34), 16 papers published in national journals as abstracts (M64).

LIST OF PUBLISHED PAPERS

Papers published in international journals:

1. Zdravkovic V, **Mladenovic V**, Colic M, Bankovic D, Lazic Z, Petrovic M, Simic I, Knezevic S, Pantovic S, Djukic A, Zdravkovic N. NT-proBNP for prognostic and diagnostic evaluation in patients with acute coronary syndromes. Running headline: NT-proBNP in acute coronary syndromes. *Kardiologia Polska* 2013;71,5:472-479.
2. Andjelkovic M, **Mladenovic V**, Djukic A, Jankovic S. A Case report: Cushing syndrome in pregnancy diagnosed after delivery. *Cent Eur J Med* 2013;8(5):674-678.
3. **Mladenovic V**, Djukic A, Varjadic M, Macut D. Promena parametara glikoregulacije u gestacijskom diabetes mellitus-u u uslovima različitih pristupa uvođenju insulinske terapije. *Srp Arh Celok Lek* 2012;140(9-10):583-588.
4. **Mladenovic V**, Zdravkovic V, Jovic M, Vučić R, Irić-Ćupić V, Rosić M. Influence of admission plasma glucose level on short and long-term prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Vojnosanit Pregl* 2010;67(4):291-5.

Papers published in national journals:

1. **Младеновић В**, Петровић Ј, Бубања Д, Ђокић И, Ђукић С, Веселиновић М, Анђелковић М, Стефановић С. Хиперпролактинемија: дијагноза и принципи лечења. *Med J (Krag)* 2013; 47(3):130-136.
 2. **Mladenovic V**, Djukic A, Djukic S, Djurdjevic P, Zivancevic-Simonovic S. Dynamic of changes of oxidative stress during acute myocardial infarction depending on development phases of metabolic syndrome. *HEALTHMed* 2013;7(5):1519-1525.
 3. Jovic M, Bankovic D, Zdravkovic V, **Mladenovic V**, Jankovic S, Lazic Z, Stankovic B, Canovic D, Gajovic O, Mitrovic V, Mitrovic V. Predictors of perioperative cardiovascular deaths in non-cardiac surgery: case study. *HEALTHMed* 2013;7(5):1663-1671.
 4. Lazarevic P, Bubanja D, Bubanja I, **Mladenovic V**, Djukic A. The analysis of modified factors associated with improved glycemic control in patients with insulin-depending type 2 diabetes mellitus after treatment in Specialized hospital "Mercur" in Vrnjacka Banja: The effects of standardized educational diabetes programme. 2013.
 5. Kovačević Z, Janićijević Petrović M, Šarenac T, **Mladenović V**, Stojilković T. Akutna intermitentna porfirija. *PONS Med J* 2012, Volumen 9, Sveska 3, 110-114.
 6. Бубања Д, Ђирић Ј, **Младеновић В**, Ђукић С, Нешић Ј, Бубања И. Прогностички фактори исхода лечења Грејвс-ове орбитопатије применом улсних доза гликокортикоида. *Медицински часопис* 2009; 2(2): 7-12.
 7. Стефановић С, Јанковић С, Ружић-Зечевић Д, **Младеновић В**. Акутна бубрежна инсуфицијенција изазвана јодним контрастним средством: приказ случаја. *Рационална терапија* 2009, Vol. I, No. 1, 15-20.
 8. **Младеновић В**, Ђукић А, Пантовић В, Шипетић С. Епидемиолошке карактеристике популације оболеле од шећерне болести на територији града Крагујевца. *Медицински часопис* 2008; 42(2): 7-12.
 9. Ђукић А, Ђурђевић П, **Младеновић В**, Живанчевић-Симоновић С. Ефекат репаглинида на прву фазу секреције инсулина код особа са нарушеном хомеостазом гликозе, *Медицински часопис* 2005; 1(7-12).
-

Papers published in international journals as abstracts:

1. **Mladenovic V**, Djukic A, Sipetic S. Lipid profile in type 1 diabetic patients in Kragujevac. 15th European Congress of Endocrinology, Copenhagen, 2013.
 2. **Mladenovic V**, Djukic A, Varjagic M, Macut D. Lipid profile in in patients with gestational diabetes mellitus. 7th International DIP Symposium Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome and Pregnancy, Florence, 14-16. Mart 2013.
 3. **Mladenovic V**, Djukic A, Varjagic M, Macut D. The antropometric parameters of newborns in patients with gestational diabetes mellitus. 7th International DIP Symposium Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome and Pregnancy, Florence, 14-16. Mart 2013.
 4. **Mladenovic V**, Petrovic J, Djukic A, Varjagic M, Macut D. Kliničke karakteristike i ishod pacijentkinja sa gestacijskim diabetes mellitus-om. Treћи kongres endokrinologa Srbije sa međunarodnim učešćem, Beograd, 2012.
 5. **Mladenovic V**, Petrovic J, Djukic A, Varjagic M, Macut D. Parametri glikoregulacije pacijentkinja sa gestacijskim diabetes mellitus-om. Treћи kongres endokrinologa Srbije sa međunarodnim učešćem, Beograd, 2012.
 6. **Mladenovic V**, Petrovic J, Djukic A, Varjagic M, Macut D. Metabolic parameters and outcome in women with gestational diabetes mellitus with the history of polycystic ovary syndrome. International Symposium on Advances in PCOS, Beograd, 2012.
 7. **Mladenovic V**, Petrovic J, Djukic A. Kvalitet glikoregulacije gojaznih pacijenata obolelih od dijabetesa tipa 2 na oralnoj antidijabetesnoj terapiji. Prvi srpski kongres o gojaznosti sa međunarodnim učešćem, Zlatibor, 2012.
 8. **Mladenovic V**, Djukic A, Petrovic J, Sipetic S. The antropometric characteristic of type 1 diabetic patients in Kragujevac. 15th International & 14th European Congress of Endocrinology, Florence, 2012.
 9. Petrovic J, **Mladenovic V**, Djukic A, Sipetic S. The antropometric characteristic of type 2 diabetic patients in Kragujevac. 15th International & 14th European Congress of Endocrinology, Florence, 2012.
 10. Iric Cupic V, Davidovic G, Zdravkovic V, Djokic I, Vucic R, Petrovic M, Djurdjevic P, **Mladenovic V**, Vuckovic J, Cupic B. The effect of two years statin therapy on atherogenic index in patient with hyperlipidemia. Mediterranean Cardiology Meeting, Clinical and Interventional Cardiology, 29-31 May 2011.
 11. Iric Cupic V, Davidovic G, Zdravkovic V, Djokic I, Vucic R, Petrovic M, Djurdjevic P, **Mladenovic V**, Vuckovic J, Cupic B. Hypotenzia as the bad side effect during neuroleptic treatments. Mediterranean Cardiology Meeting, Clinical and Interventional Cardiology, 29-31 May 2011.
 12. Iric Cupic V, Davidovic G, Zdravkovic V, Djokic I, Vucic R, Petrovic M, Djurdjevic P, **Mladenovic V**, Vuckovic J, Cupic B. The effect of atorvastatin on lipoproteins parameter. Mediterranean Cardiology Meeting, Clinical and Interventional Cardiology, 29-31 May 2011.
 13. **Mladenovic V**, Djukic A, Petrovic J, Sipetic S. The presence of risk factors for cardiovascular disease in type 2 diabetes patients. 13th European Congress of Endocrinology, Rotherdam, 24-28 April 2011.
 14. **Mladenovic V**, Djukic A, Varjagic M, Mitrovic M, Macut D. Thyroid disorders in patients with gestational diabetes mellitus. 6th International Symposium Diabetes and Pregnancy, Salzburg, 23-26. Mart 2011.
 15. **Mladenovic V**, Djukic A, Petrovic J, Zdravkovic V. Lipid profile in patients with ST-segment elevation myocardial infarction with or without diabetes. 12th European Congress of Endocrinology, Prague, 24-28 April 2010.
-

16. Petrovic J, **Mladenovic V**, Djukic A, Sipetic S. Lipid profile in type 2 diabetic patients in Kragujevac. 12th European Congress of Endocrinology, Prague, 24-28 April 2010.
17. **Mladenović V**, Đukić A, Petrović J, Zdravković V. Povezanost prijemne glikemije i jednogodišnjeg preživljavanja u STEMI pacijenata sa i bez dojabetes melitusa. 6. Srpski kongres o šećernoj bolesti sa međunarodnim učešćem, Beograd, 2009.
18. Petrović J, **Mladenović V**, Đukić A, Šipetić S. Lipidni profil pacijenata obolelih od dijabetesa tipa 2 na teritoriji grada Kragujevca. 6. Srpski kongres o šećernoj bolesti sa međunarodnim učešćem, Beograd, 2009.
19. **Mladenovic V**, Djukic A, Jovic M, Zdravkovic V, Rosic M. Influence of admission plasma glucose level on short and long-term prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. 11th European Congress of Endocrinology, Istanbul, Turkey, 25-29 April 2009.
20. **Mladenović V**, Đukić A, Bubanja D, Petrović J, Đurđević P, Živančević S. Efekat repaglinida na prvu fazu sekrecije insulina kod osoba sa narušenom homeostazom glikoze, prvi kongres endokrinologa Srbije sa međunarodnim učešćem, Beograd, 2008.
21. Petrović J, Đokić I, **Mladenović V**, Bajović Lj. Uticaj hormonske supstitucione terapije na lipidni profil menopauzalnih žena, Prvi kongres endokrinologa Srbije sa međunarodnim učešćem, Beograd, 2008.
22. Arsenijević AN, Zelen I, Zdravković N, Djukić A, Živančević- Simonović S, Baskić D, **Mladenović V**, Simić S, Jovanović I, Djurdjević P. Is glycosuria better parameter than glycemia for monitoring of glycoregulation during induction diabetes mellitus by multiple low doses of streptozotocin in C57BL/6 mice? Материалы конференции, Медицинская наука, Молодёжь и современность Смоленск 2007.
23. Djukić A, Jelić S, **Mladenović V**, Bajović Lj, K.Lalić, N.M.Lalić Relationship between blood pressure values, glucose tolerance and insulinaemia in patients with metabolic syndrome with or without coronary disease HID 2006, 11th Scientific Meeting, 6-8. April 2006, Belgrade, Serbia & Montenegro
24. Djukić A, Djurdjevic P, **Mladenović V** and S. Zivancevic-Simonovic The effect of repaglinide on the first phase of insulin secretion in person with impaired glucose homeostasis (Repaglinide can correct the first phase of insulin secretion in person with prediabetes) Chinese Journal of Pathophysiology 2006, 22(13)
25. Djukic A, Djurdjevic P, **Mladenovic V** i Zivancevic-Simonovic S. Propylthiouracil and function of phagocytic peripheral blood cells in persons with hyperthyroidism. The 5th International Congress of Pathophysiology, Beijing, China, 2006.

Papers published in national journals as abstracts:

1. Jović M, Zdravković V, **Mladenović V**. Jednogodišnje preživljavanje u STEMI pacijenata obolelih od Diabetes melitusa u Koronarnoj jedinici KC Kragujevac. Kontinuirana medicinska edukacija Medicinskog fakulteta u Beogradu: Dobra metabolička regulacija kao osnov uspeha kardiovaskularne terapije, 2009.
 2. **Mladenović V**, Đukić A, Bubanja D. Terapija dijabetesa tipa 2 u pacijenata obolelih na teritoriji grada Kragujevca. Prvi nacionalni kongres racionalne terapije u medicini, Kragujevac, 2008.
 3. Bubanja D, **Mladenović V**, Đukić A, Toljić D, Metiljević Z. Učestalost kortikosteroidne terapije u lečenju Graves-ove oftalmopatije u KC Kragujevac Prvi nacionalni kongres racionalne terapije u medicini, Kragujevac, 2008.
 4. **Mladenović V**, Đukić A, Bubanja D, Đukić S, Nešić J, Đurđević P, Šipetić S, Pantović V. Karakteristike liporegulacije u osoba obolelih od dijabetesa na teritoriji grada
-

- Kragujevca. XXXIII Oktobarski zdravstveni dani- Sažeci radova, Medicinski časopis 2008; 42(1) Supplement 1.
5. Nešić J, **Mladenović V**, Đukić A, Pantović S, Bubanja D, Đukić S, Živančević S, Arsenijević N. Liporegulacija i funkcija fagocitirajućih leukocita periferne krvi obolelih od dijabetes melitus-a tip 2. XXXIII Oktobarski zdravstveni dani- Sažeci radova, Medicinski časopis 2008; 42(1) Supplement 1.
 6. Bubanja D, Đukić A, **Mladenović V**, Đukić S, Đurđević P., Nešić J, Živančević S, Arsenijević N. Uticaj progresije metaboličkog sindroma X na liporegulaciju i oksidativni stres u pacijenata sa koronarnom bolešću. XXXIII Oktobarski zdravstveni dani- Sažeci radova, Medicinski časopis 2008; 42(1) Supplement 1.
 7. Đukić S, Anđelković N, Đukić A, Đurđević P, Živančević S, Varjačić M, **Mladenović V**, Bubanja D, Nešić J, Antović J Visoka incidencija poremećaja koagulacije nameće potrebu rutinskog skrininga poremećaja hemostaze kod žena sa menoragijom. XXXIII Oktobarski zdravstveni dani- Sažeci radova, Medicinski časopis 2008; 42(1) Supplement 1.
 8. **Mladenović V**, Đukić A, Bubanja D, Đukić S, Nešić J, Đurđević P, Šipetić S, Pantović V. Kvalitet liporegulacije pacijenata obolelih od dijabetesa na teritoriji grada Kragujevca. Drugi Kongres o hiperlipoproteinemijama Srbije, Novi Sad, 2008.
 9. Nešić J, **Mladenović V**, Đukić A, Bubanja D, Živančević S, Arsenijević N. Uticaj vrednosti lipida na fagocitnu aktivnost leukocita periferne krvi pacijenata obolelih od dijabetes melitus-a tip 2. Drugi Kongres o hiperlipoproteinemijama Srbije, Novi Sad, 2008.
 10. Bubanja D, Đukić A, **Mladenović V**, Đukić S, Đurđević P., Živančević S, Arsenijević N. Parametri liporegulacije i oksidativnog stresa tokom progresije metaboličkog sindroma X u pacijenata sa koronarnom bolešću. Drugi Kongres o hiperlipoproteinemijama Srbije, Novi Sad, 2008.
 11. Djukić A, Živančević- Simonović S, Djurdjević P, Baskić D, Zdravković N, **Mladenović V**, Jovanović., Popović S, Radosavljević G, Arsenijević NN. Efekat propiltiouracila na funkciju fagocita periferne krvi kod osoba sa hiperfunkcijom štitaste žlezde. XXXII Oktobarski zdravstveni dani- sažeci radova, Medicinski časopis 2007; 41(1) Suppl. 1: 19.
 12. Zdravković N, Djukić A, Živančević-Simonović S, Baskić D, **Mladenović V**, Jovanović I, Popović S, Djurdjević P, Radosavljević G, Lukić M. Dinamika promene biohemijskih parametara glikoregulacije tokom indukcije malih, ponovljenih doza streptozotocina miševima soja C57BL/6. XXXII Oktobarski zdravstveni dani- sažeci radova, Medicinski časopis 2007; 41(1) Suppl. 1: 22.
 13. **Mladenović V**. Zastupljenost blizanačke trudnoće i način završetka porođaja na Klinici za ginekologiju i porodiljstvo u Kragujevcu u periodu od 1993.-1997. 40. Kongres studenata medicine i stomatologije Jugoslavije, Vrnjačka Banja, 1998.
 14. Božić D, **Mladenović V**. L/S odnos u proceni pulmonalne zrelosti kod PIH-a. 40. Kongres studenata medicine i stomatologije Jugoslavije, Vrnjačka Banja, 1998.
 15. **Mladenović V**, Božić D. Hipertenzivni poremećaji u trudnoći i porođaj na Klinici za ginekologiju i porodiljstvo u Kragujevcu u periodu od 1994. do 1995. god. 39. Kongres studenata medicine i stomatologije Jugoslavije, Novi Sad, 1997.
 16. Božić D, **Mladenović V**. Zastupljenost premenstrualnog sindroma u studentskoj populaciji 5. i 6. godine Medicinskog fakulteta u Kragujevcu, 39. Kongres studenata medicine i stomatologije Jugoslavije, Novi Sad, 1997.
-