

Dijagnostički značaj ultrazvučnog skora u otkrivanju šećerne bolesti trudnica

Uvod

Gestacioni dijabetes melitus (GDM) je dijabetes koji je prvi put dijagnostikovao u životu tokom trudnoće. On ima značajan uticaj na perinatalni morbiditet i mortalitet [1], čije se stope mogu smanjiti pravovremenom dijagnozom i tretmanom. Skrining GDM-a je proglašen obaveznim od strane svih svetskih udruženja koja se bave ovom problematikom, a u cilju smanjenja stopa maternalnih i fetalnih komplikacija [1, 2, 3, 4]. Od kada je O'Sullivan objavio kriterijume za dijagnozu GDM-a, kliničari pokušavaju da pronađu optimalni metod skrininga. Brojne kontroverze GDM skrininga su vezane za metod, vreme obavljanja i populaciju koju treba testirati [5]. Najznačajnija profesionalna udruženja savetuju skrining visoko-rizične populacije, a skrining svih trudnica (univerzalni skrining) se primenjuje u malom broju zemalja.

Oralni test opterećenja sa 50 g glukoze, *glucose challenge test* (GCT), najveći broj kliničara i profesionalnih udruženja smatra najadekvatnijim metodom GDM skrininga [3, 4, 5], te je on najšire primenjivan metod [1, 2, 3, 4], uprkos manama koje poseduje. Njegova senzitivnost je 80%, specifičnost 90%, a pozitivna i negativna prediktivna vrednost variraju u zavisnosti od prevalence GDM-a u testiranoj populaciji [6]. To praktično znači da će čak 20% pacijenata ostati neotkriveno primenom univerzalnog skrininga, a u skriningu visoko-rizične populacije, što je praksa u daleko najvećem delu sveta (i u našoj zemlji), taj procenat je veći [7]. GCT karakteriše slaba ponovljivost (reproducibilnost), on je neprijatan i nepraktičan za izvođenje, relativno skup, vremenski zahtevan za testiranu osobu i medicinske radnike [8], sa visokom varijabilnošću [9]. Pored toga, najnovije studije naglašavaju da GCT i ostali metodi skrininga (nasumično i postprandijalno određivanje glikemije, određivanje koncentracije glikoliziranog hemoglobina) imaju manju senzitivnost od do sada prijavljivanih [10]. Zbog navedenog, u svetu se izvode brojne studije koje ispituju vrednost alternativnih skrining metoda [11, 12].

Ultrazvučni pregled se rutinski primenjuje u nadzoru svih trudnica. Ultrazvučni skrining nenormalnog rasta i urođenih anomalija fetusa, identifikovao je ultrazvučne nalaze koji se češće javljaju u populaciji trudnica obolelih od GDM-a, u odnosu na ukupnu populaciju trudnica. Oni uključuju: asimetričnu makrozomiju [13], koja je posledica fetalne hiperinsulinemije [14, 15]; zadebljanje međukomorne pregrade i komornih zidova fetalnog srca, koja je posledica proliferacije i hipertrofije miocita usled fetalne hiperinsulinemije, a viđa se tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće [16]; povećanu količinu fetalnog potkožnog masnog tkiva usled fetalne hiperinsulinemije [15, 17]; intenzivirane fetalne disajne pokrete, kao posledica dejstva hiperglikemije na fetalni respiratorni centar [18]; povećanu količinu plodove vode, a koja pokazuje linearnu korelaciju sa centilima telesne mase na rođenju, naročito kod loše kontrolisanih dijabetičnih trudnica [19]; povećane dimenzije posteljice, kao adaptivan kompenzatorni mehanizam, koji nastaje usled fetalne hipoksemije uzrokovane povećanim oksidativnim metabolizmom fetusa u GDM-u [20] i ultrazvučni prikaz posteljične nezrelosti, uzrokovan ehoima koji nastaju prolaskom ultrazvučnog talasa kroz posteljicu koja sadrži veliku količinu glikogena, što se dešava u GDM-u [20].

Zato bi se ovi ultrazvučni nalazi mogli koristiti kao prediktori GDM-a i iskoristiti za formiranje ultrazvučnog skora za otkrivanje GDM-a (UGDS), kao novog metoda skrininga.

Skrining procedure se uglavnom izvode u zdravoj i naizgled zdravoj populaciji, koja se zbog izostanka tegoba ne javlja lekaru. Zato, medicinski i etički standardi neophodni za uvođenje skrining metoda u kliničku praksu zahtevaju znatno više kriterijume u odnosu na uspostavljanje dijagnostičke metode. Principi skrininga zahtevaju da skrining metode budu isplative, bezbedne po zdravlje testirane osobe, validne i pouzdane, sa jasno definisanim cut-off nivoima [21]. Globalne epidemijske razmere dijabetes melitusa tipa 2 (T2DM), zahtevaju radikalne preventivne mere, u cilju smanjenja morbiditeta i mortaliteta. Jedna od najvažnijih je otkrivanje trudnica sa GDM-om, jer one čine relativno mladu populaciju osoba sa visokim rizikom nastanka T2GDM, kod koje blagovremeno možemo primeniti preventivne mere.

Brojne kliničke i eksperimentalne studije, kao i višedecenijska primena ultrasonografije u trudnoći dokazale su bezbednost ove metode.

Radna hipoteza

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

Ciljevi istraživanja

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

Materijal i metode

Studija preseka će biti sprovedena u Bolnici za ginekologiju i akušerstvo Kliničko-bolničkog centra „Zemun“ - Beograd i u Institutu za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije, a u periodu od januara 2011. do januara 2012. godine. Proračunata veličina uzorka na osnovu očekivane senzitivnosti ultrazvučnog skora (tačkasta procena) u odnosu na zlatni standard (OGTT) od $\geq 80\%$, preciznost od 7% i alfa grešku od 0,05 je 124 ispitanice. Studija će obuhvatiti 136 žena, kako bi se uzela u obzir i mogućnost postojanja nedostajućih podataka od 10%. Studijska populacija će obuhvatiti trudnice upućene na izvođenje oGTT-a. Nakon davanja informišućeg pristanka, biće im uzeta medicinska i akušerska anamneza. Zatim će im biti urađen ultrazvučni pregled, a nakon njega i oralni test opterećenja sa 100 g glukoze (oGTT), kao „zlatni“ dijagnostički standard za GDM.

Inkluzioni kriterijumi će biti:

1. monofetalna trudnoća;
2. starost trudnoće veća od 23 nedelje;
3. prisustvo najmanje jednog ili više faktora rizika za GDM i to bilo: maternalnih (BMI > 30, multiparitet, starost > 35 godina, prethodni porođaj koji je rezultirao rađanjem deteta porođajne telesne mase veće od 4000 grama, sindrom policističnih ovarijuma, postojanje

dijabetesa u kod rođaka prvog kolena) i / ili onih vezanih trudnoću (polihidramnion i makrozomija ploda u aktuelnoj trudnoći).

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

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

Posteljična nezrelost se definiše prisustvom nultog stepena zrelosti po Grannum klasifikaciji posle 26. nedelje trudnoće, prvog posle 32. nedelje i drugog posle 35. nedelje trudnoće, dok će za definisanje ultrazvučnih varijabli UGDS-a biti korišćene sledeće cut-off vrednosti, za odgovarajuću starost trudnoće (prikazane u zagrada):

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

U izvođenju oGTT-a će biti korišćen standardni protokol. On podrazumeva da se test izvodi posle uzdržavanja od uzimanja hrane u roku od 12 sati. Posle određivanja glikemije našte, pacijent će konzumirati rastvor sa 100 g glukoze, a potom će se u tri navrata, na svakih sat vremena, odrediti vrednosti glikemije u venskoj krvi. Glikemija će biti određivana oxidase metodom GOD-PAP (Synchron Systems; Beckman-Coulter Instruments, Brea, CA). Konzumiraće se rashlađeni glukozni rastvori, da bi smanjili neželjena dejstva OGTT-a (mučnina, povraćanje i abdominalna distenzija) [11]. U postavljanju dijagnoze biće korišćeni kriterijumi American Diabetes Association [3], a na osnovu 2 patološke vrednosti oGTT-a.

Ultrazvučni skor će se praviti na osnovu prisustva ili odsustva 9 ultrazvučnih varijabli: asimetrična makrozomija, povećanje CC, povećanje CW, zadebljanje IVS, zadebljanje ASCT, polihidramnion, intenzivirani fetalni disajni pokreti, povećanje PT, placentalna nezrelost.

Prisustvo varijable će nositi jedan poen, a odsustvo nula poena. Kreiranje ultrazvučnog scoring sistema, pored testiranja njegove efikasnosti i pouzdanosti u detekciji GDM-a, podrazumeva i definisanje cut-off vrednosti skora, nakon koje bi trudnice podvrgavali definitivnom dijagnostičkom testu, oGTT-u. Sva ultrazvučna merenja će prethoditi izvođenju oGTT-a.

Izvođenje studije je odobreno od strane Etičkog komiteta Kliničkog-bolničkog centra "Zemun"- Beograd, pod brojem 269/1.

Statistička analiza

Statistička metodologija

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

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

Procena pouzdanosti: Inicijalni ultrazvučni pregled će biti snimljen od strane jednog lekara, koji će izvršiti odgovarajuća merenja i izračunati ultrazvučni skor odmah nakon pregleda. Takođe, još dva lekara istog iskustva u radu sa ultrazvučnim aparatom, će pregledati snimke i ponoviti merenja i skorovanje, bez znanja originalnog ultrazvučnog skora i rezultata oGTT-a. Pouzdanost predloženog skrining metoda će se testirati Intra-class correlation coefficient-om (ICC) i Cronbach's Alpha co-efficient-om (Alpha).

Procena kandidata o potencijalnom naučnom doprinosu

Skrining GDM-a se uglavnom primenjuje u populaciji visokog rizika. Međutim, čak i u zemljama sa razvijenim zdravstvenim sistemom i čvrsto uspostavljenim skrining programima, 30% visoko rizičnih pacijenata ne bude testiran GCT-om zbog organizacionih razloga i previda [22]. Sa druge strane, ultrazvučni pregled se u trudnoći obavi kod praktično svih pacijenta. Tako bi UGDS omogućio skrining skoro svih pacijenata i potencijalno smanjio troškove zdravstvenom sistemu, jer se može obaviti tokom rutinskog ultrazvučnog pregleda u trudnoći, dok bi se (ukoliko bi se UGDS pokazao pouzdanom skrining metodom) izvođenje GCT-a izostavilo. Ultrasonografsko ispitivanje komponenti predloženog skora: fetalne biometrije, količine plodove vode i karakteristika posteljice su deo rutinskog ultrazvučnog pregleda, dok se merenje navedenih

fetalnih srčanih dimenzija lako i brzo obavlja na četvorokomornom preseku srca, koji je obavezan deo svakog ultrazvučnog pregleda. To znači da UGDS ne bi iziskivao dodatne troškove, a izbegli bi izvođenje GCT-a, koji odnosi novac i dragoceno vreme. Otkrivanjem i lečenjem GDM-a se smanjuje perinatalni mortalitet, što smanjuje troškove zdravstvenog sistema. Obolela trudnica je osoba sa visokim rizikom nastanka dijabetesa melitusa tipa 2 (T2DM) kasnije tokom života, te promena njenih životnih navika smanjuje rizik nastanka T2DM, a njeno dalje redovno kontrolisanje omogućava rano otkrivanje, blagovremeno lečenje i sprečavanje komplikacija T2DM, što smanjuje troškove zdravstvenog sistema. U Ujedinjenom kraljevstvu 5% svih rashoda zdravstvenog sistema odlazi na lečenje dijabetesa i njegovih komplikacija, dok u Sjedinjenim američkim državama ovaj udeo iznosi 12% [3].

Sukcesivno konzumiranje glukoze, kao u slučaju GCT-a (kao skrininga) i oGTT-a (kao dijagnostičkog testa), povećava insulinsku senzitivnost i utilizaciju glukoze (Staub Traugott efekat), što zahteva sedmodnevnu pauzu između testova, da bi pouzdano tumačili oGTT rezultate [23, 24, 25]. Za razliku od GCT-a, nakon UGDS-a se može momentalno uraditi oGTT, što će skratiti vreme potrebno za dijagnozu GDM-a i omogućiti ranije uvođenje efektivne terapije.

Takođe, poznato je da se GDM može javiti i nakon uobičajenog perioda za skrining GDM-a (od 24. do 28. nedelje trudnoće), kada se upotreba GCT-a dovodi u pitanje. Sekretacija anti-insulinskih hormona raste napredovanjem trudnoće, a plato dostiže već početkom trećeg trimestra [25]. Ultrazvučni pregled je moguće obaviti tokom cele trudnoće, a UGDS kao jedan njegov deo, ne zavisi od nivoa ovih hormona, što bi UGDS promovisao kao pouzdaniji metod skrininga nakon 28. nedelje trudnoće.

Literatura

1. Kelly L, Evans L, Messenger D: Controversies around gestational diabetes: Controversies around gestational diabetes. *Can Fam Physician* 2006;51:688-95.
2. Maternal-fetal medicine Committee, Medico-Legal Committee. Davies GA. Ant Clinical Practice Guideline. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;22:456-62.
3. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 26 (Suppl 1):103-5.
4. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008; 27(Suppl 2):1-140.
5. Perkins JM, Dunn JP, Jagasia SM. Perspectives in Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Screening, Diagnosis, and Treatment. *Clinical Diabetes* 2007; 25:57-62.
6. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:768-73.
7. Berger H, Mathew S. Counterpoint: Selective Screening for Gestational Mellitus. *Diabetes care* 2010; 33: 31-9.
8. Blayo A, Mandelbrot L. Screening and diagnosis of gestational diabetes. *Diabetes Metab* 2004; 30:575-580.

9. Montagna M, Lippi G, Targher G, Fava C, Guidi GS. Glucose Challenge Test Does not Predict Gestational Diabetes Mellitus. *Inter Med* 2008; 47: 1171-74.
10. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational Diabetes: The need for a common ground. *Lancet* 2009; 373: 1789-96.
11. Reece EA, Holford T, Tuck S, Barger M, O'Connor TZ, Hobbins JCC. Screening for gestational diabetes: one hour carbohydrate test performed by a virtually, tasteless polymer of glucose. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 156:132-4.
12. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002; 48:436.
13. Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in Netherlands. *BMJ* 2004; 328:915.
14. Preece R, Jovanovic L. New and future diabetes therapies: are they safe during pregnancy? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12:365-75.
15. Langer O. Fetal macrosomia: etiologic factors. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43:283.
16. Hornberger L. Maternal diabetes and the fetal heart. *Heart* 2006;92:1019-21.
17. Larciprete G, Valensise H, Vasapollo B, et al. Fetal subcutaneous tissue thickness (SCTT) in healthy and gestational diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:591-597.
18. Badalian SS, Fox HE, Baxi LV, Chao CR. Doppler ultrasound characteristics of fetal nasal flow in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 5:206-10.
19. Vink JY, Poggi SH, Ghidini A, Spong CY. Amniotic fluid index and birth weight: is there a relationship in diabetics with poor glycemic control? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:848-50.
20. Elchalal U, Ezra Y, Levi Y, et al. Sonographically Thick Placenta: a Marker for Increased Perinatal Risk – a Prospective Cross-sectional Study. *Placenta* 2000; 21:268-272.
21. Grimes DA, Schulz KF. Uses and abuses of screening tests. *Lancet* 2002; 359: 881–84.
22. Persson M, Winkvist A, Mogren I. Surprisingly low compliance to local guidelines for risk factor based screening for gestational diabetes mellitus – A population-based study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2009; 9:53.
23. Hanna FWF, Peters Jr. Screening for gestational diabetes: past, present and future. *Diabetic medicine* 2002; 19:351-8.
24. Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the US Preventive Service task Force. *Obstet Gynecol* 2003;101:380-92.
25. Maslowitz S, Shimonovitz S, Lessing JB, Hochner-Celnikier D. The validity of oral glucose tolerance test after 36 weeks' gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 129:19-24.