

## LABORATORIJSKI PROTOKOLI U DIJAGNOSTICI GESTACIJSKOG DIJABETESA

Milosava Delkapić, Božidar Nešević  
Dom zdravlja, Užice

## LABORATORY PROTOCOLS IN THE DIAGNOSIS OF GESTATIONAL DIABETES

Milosava Djelkopic, Bozidar Nesevic  
Health Centre, Uzice, Serbia

### SAŽETAK

Gestacijski dijabetes (GD) predstavlja bilo koji stepen poremećaja tolerancije glukoze koji je prvi put otkriven u trudnoći. Osetljivost masnog i mišićnog tkiva na insulin smanjuje se u toku trudnoće (na kraju drugog trimestra za 50%), što dovodi do smanjenog iskorišćavanja glukoze i povećane razgradnje majčinih masti i belančevina. GD se javlja kod 2–3% svih trudnoća i čini 90% svih oblika dijabetesa tokom trudnoće, a rizik da se kasnije javi dijabetes kod tih žena je 30–60% veći. Adekvatna kontrola glikemije, naročito u vreme organogeneze, doprinosi smanjenju učestalosti makrozomije, otežanog i prevremenog porođaja, abortusa, urođenih anomalija, perinatalne smrtnosti, dijabetične nefropatije majke, preeklampsije i eklampsije. U svetu, pa i kod nas, postoje različite preporuke za vrednosti glikemije na osnovu kojih se postavlja dijagnoza GD. Cilj ovog rada bio je da prikazemo protokole i preporuke koji se kod nas koriste za postavljanje dijagnoze GD.

**Cljučne reči:** dijabetes, gestacionalni; fetalna makrozomija; trudnoća.

### UVOD

Diabetes mellitus je jedno od vodećih hroničnih oboljenja u svetu, koje može da se javi u svim životnim dobima. Ukoliko se otkrije bilo koji stepen poremećaja tolerancije glukoze ili manifestni dijabetes prvi put u trudnoći, tada je reč o gestacijskom dijabetesu (GD). On se javlja kod oko 2–3% svih trudnoća i čini 90% svih oblika dijabetesa tokom trudnoće (1). Na osnovu preporuka Studijske grupe SZO gestacijski dijabetes izdvojen je 1985. godine kao poseban oblik dijabetesa. Prevalenca značajno varira od 1% do 14%, u zavisnosti od ispitivane populacije, i stalno raste (2). U Americi se udvostručila u periodu 1989–1990. (1,9%), a 2003–2004 – 4,2%, što je relativno povećanje od 122%. Prevalenca je različita u zavisnosti od regiona i rasa, a veća je kod žena starijih od 35 godina (5,8%) nego kod žena mlađih od 25 (1,4%) (3). U Južnoj Aziji se povećala 2,8 puta, a u Zapadnoj Evropi 2,2 puta prema IADPSG kriterijumima (4). Mladenovic i sar. došli su do zaključka da je prevalenca gestacijskog dijabetesa kod nas 1,18%. Smatrali su da je prevalenca ovako niska jer je ispitivanjem obuhvaćeno manje od 10% trudnica (5). Žene

### ABSTRACT

Gestational diabetes (GD) represents any degree of glucose intolerance that is first detected during the pregnancy. The sensitivity of muscle and adipose tissues to insulin decreases during the pregnancy (at the end of the second trimester for 50%), leading to the decreased glucose utilization and increased degradation of the maternal fat and protein. GD occurs in 2-3% of all pregnancies and it accounts for 90% of all forms of diabetes during the pregnancy, and subsequently the risk of diabetes occurrence in these women is 30 to 60% higher. Adequate glycemic control, especially during organogenesis, helps to reduce the frequency of macrosomia, difficult and premature deliveries, abortions, congenital malformations, perinatal mortality, diabetic nephropathy mother preeclampsia and eclampsia. There are different recommendations for blood glucose values for the diagnosis of GD in the world and in our country. The aim of this study is to present the protocols and recommendations which are used by us for the diagnosis of GD.

**Key words:** diabetes, gestational; fetal macrosomia; pregnancy.

koje su imale GD u prethodnoj trudnoći imaju veliki rizik od razvoja GD i u narednim trudnoćama, a rizik raste sa svakom narednom trudnoćom (6). Naime, smatra se da pojava GD za 30–60% povećava rizik da će se kasnije javiti dijabetes.

### MEHANIZAM NASTANKA

Velike količine estrogena, progesterona, laktogena u humanojoj placenti i kortikosteroidi koji se proizvode u toku trudnoće utiču na razne metaboličke, fiziološke i endokrine procese. Estrogeni u jetri stimulišu sintezu transportnih globulina za kortizol i polne hormone (CBG, SHBG), što dovodi do povećanja koncentracije ovih hormona kod majke. Progesteron ima afinitet za CBG, pa u toku trudnoće, kada ima više progesterona, zbog konkurentnog vezivanja, ima i više slobodnog kortizola. Dijabetogeni efekat kortizola ispoljava se zbog antiinsulinskog delovanja u perifernim tkivima, gde inhibira preuzimanje glukoze i ubrzava katabolizam masti i belančevina, i ubrzanja procesa glukoneogeneze u jetri.

Humani placentalni laktogen, čija se koncentracija u perifernoj krvi povećava sa povećanjem veličine placente, zbog strukturne sličnosti s hormonom rasta (96%) ispoljava i neke od njegovih metaboličkih aktivnosti, kao što su pojačana lipoliza, povećana produkcija glukoze, smanjeno preuzimanje glukoze od tkiva (dijabetogeni efekat) i povećana sinteza proteina (anabolički efekat) (7). Serumski trigliceridi, holesterol, fosfolipidi i slobodne masne kiseline u trudnoći se povećavaju za 40% (8). Određene biohemijske promene su karakteristične za pojedine periode trudnoće, pa je u prvom trimestaru (8–12 nedelje) normalno da dolazi do pada glikemije našte i porasta vrednosti postprandijalnih glikemija. Posle noćnog gladovanja, dužeg od 12 sati, koncentracija glukoze može da se spusti i na 2,2–2,5 mmol/l, a hidroksibutirat i acetoacetat da porastu na nivo od dva do četiri puta viši nego kod netrudnica. Zato se kod trudnica razvija ketoacidoza bez vidljivih znakova upadljive hiperglikemije. Pored toga, insulin i glukagon ne prolaze placentarnu barijeru, ali betahidroksibutirat i acetoacetat prolaze i oksiduju se u jetri i mozgu fetusa.

Na kraju drugog trimestra trudnoće osetljivost ćelija masnog i mišićnog tkiva na insulin smanjuje se za oko 50% (što je slično događajima u dijabetesu tip 2), što ima za cilj da pomogne rast i razvoj ploda. Međutim, rezistencija na insulin može takođe da dovede do pojave GD kod žena kod kojih sposobnost izlučivanja insulina nije dovoljna za podmirivanje povećanih zahteva za vreme

trudnoće. Kod žena sa sindromom policističnih ovarijuma prisutna je insulinska rezistencija, uzrokovana mehanizmima na postreceptorskom nivou, uz prateću hiperinsulinemiju, a stopa intolerancije glukoze dostiže 40% (9). Hiperglikemija može dovesti do otežanog i/ili prevremenog porođaja, komplikacija u toku porođaja, abortusa, poremećaja rasta i razvoja ploda, urođenih anomalija, respiratornog distresa, preeklampsije, eklampsije, dijabetične nefropatije i retinopatije. Fetalna težina na kraju drugog i početku trećeg trimestra u vezi je sa genetskim faktorima i gojaznošću majke, kao i s ranijim rađanjem makrozomne novorođenčadi. Zbog stimulacije sekrecije fetalnog insulina glikemija značajnije utiče na fetalnu težinu na kraju trećeg trimestra trudnoće, što se poklapa s periodom najjačeg fetalnog rasta u dijabetičnoj trudnoći (10). Novorođenčad majki sa dijabetesom rađaju se najčešće sa makrozomijom, hipoglikemijom, hipokalcemijom, hipomagnezinemijom i nezrela. Učestalost makrozomije i dalje je visoka i iznosi 13,2–37,5% kod dijabetične trudnoće, a kod nedijabetične 10%. Pored toga što je makrozomija udružena sa adipozitetom majke i prekomernim prirastom telesne težine u trudnoći, udružena je i sa GD i pregestacijskim dijabetesom (11, 12). Kod dijabetičarki trudnoća je praćena povećanom perinatanom smrtnošću (3–5 % prema 1–2% kod žena koje nisu dijabetičarke) i većom učestalošću porođajnih anomalija (6–12% prema 2–3 % kod ostalih žena) (13).

Tabela 1. Hiperglikemijski poremećaji u trudnoći–nove preporuke

Klinički tip	Parametar	Vrednost	Jedinica
Manifestni dijabetes <sup>1</sup>	Jutarnja glikemija	≥ 7,0	mmol/L
	HbA1c	≥ 6.5	%
	Glikemija u slučajnom uzorku	≥ 11	mmol/L
Gestacijski dijabetes <sup>2</sup>	Jutarnja glikemija	≥ 5.1	mmol/L
	Glikemija 1 h, OGTT (75 g)	≥ 10.0*	mmol/L
	Glikemija 2 h, OGTT (75 g)	≥ 8.5*	mmol/L

\*dovoljna samo jedna vrednost ≥ od navedenih za postavljanje dijagnoze GD

<sup>1</sup>IADPSG-kriterijum, <sup>2</sup>Nacionalni vodič dobre kliničke prakse i IADPSG kriterijumi

Tabela 2. OGTT za skrining i dijagnozu GD

Test	Glukoza (g)	Glikemija			Dijagnoza
		1 h	2 h	3 h	
Skrining (PFMM)	50	≥ 7.5 ≥ 9.3	/	/	Za dijagnostički OGTT GD
OGTT (SZO)	75	/	≥ 11.0		GD
OGTT (IADPSG, DMNV)	75	10.0	8.5	/	1 vrednost ≥ je GD
OGTT (PFMM)	100	9.5	8.2	7.2	2 ili više vrednosti ≥ su GD
OGTT (NVZ)	100	10.0	8.6	7.8	2 ili više vrednosti ≥ su GD

PFMM–Protokol fetomaternalne medicine, SZO–Svetska zdravstvena organizacija, DMNV– Nacionalni vodič dobre kliničke prakse, NVZ– Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

## DIJAGNOZA

Povišen nivo glukoze u krvi trudnice sa GD ne mora nužno davati simptome polidipsije, poliurije, polifagije i gubitka u telesnoj težini. Zbog toga posebnu pažnju treba obratiti na trudnice koje spadaju u rizičnu grupu – gojazne, starije od 35 godina, one sa sindromom policističnih jajnika, koje su imale veliki broj spontanih pobačaja ili intrauterinu smrt, hipertenziju, GD ili dijabetes u porodici (naročito kod majke), ishranu bogatu zasićenim mastima, koje puše i koje su rađale makrozomnu novorođenčad. Da bi se na vreme dijagnostikovao GD ginekolog pri prvoj poseti trudnice, u prvom trimestru, treba da izvrši procenu rizika za GD na osnovu anamnestičkih podataka, kliničkog pregleda, ultrazvučnog pregleda i laboratorijskih nalaza glikemije i glikozurije. Kod trudnica iz rizične grupe treba uraditi OGTT za postavljanje dijagnoze GD. U svakoj ustanovi gde se glukoza određuje enzimskom metodom moguće je dijagnostikovati GD. Različita udruženja i organizacije u svetu nisu imali ujednačene kriterijume za dijagnostikovanje dijabetesa i glukozne intolerancije u trudnoći, pa su tokom proteklih godina kriterijumi promenjeni.

U pokušaju da se kriterijumi za dijagnozu GD standardizuju SZO je predložila korišćenje dvosatnog OGTT, pri čemu se trudnica opterećuje sa 75 g glukoze, dok su kriterijumi za tumačenje testa isti kao kod netrudnica (14). Radi određivanja preciznije granice intervencije u GD od 2000–2006. godine u petnaest centara, u devet zemalja, Severne Amerike, Evrope, Azije i Australije rađeno je međunarodno HAPO (Hyperglycemia Adverse Pregnancy Outcome) istraživanje. Kod 25.505 trudnica između 24–32. nedelje trudnoće određivana je jutarnja glikemija i glikemija u 60. i 120. minutu posle OGTT sa 75 g glukoze (15). Međunarodna asocijacija koja objedinjuje predstavnike različitih udruženja za dijabetes i akušerstvo (IADPSG) donela je 2008. godine preporuke za nove kriterijume i klasifikaciju GD. Prema ovim preporukama kod prve posete trudnice ginekologu treba izmeriti glikemiju našte, glikozilirani hemoglobin – HbA1c ili glikemiju u slučajnom uzorku, u venskoj plazmi ili serumu, kod svih trudnica ili samo kod onih koje nose rizik za razvoj dijabetesa. Ukoliko se dobije vrednost koja ukazuje na manifestni dijabetes (glikemija našte  $\geq 7,0$  mmol/l, HbA1c  $\geq 6,5\%$ , glikemija u slučajnom uzorku  $\geq 11,1$  mmol/l) pristupa se tretmanu i praćenju trudnice kao da je reč o pregestacijskom dijabetesu. Ako rezultat ne govori u prilog postojanju manifestnog dijabetesa u trudnoći, a glikemija u plazmi  $\geq 5,1$  i  $< 7,0$  mmol/l, postavlja se dijagnoza GD. Ako je glikemija  $< 5,1$  mmol/l, pristupa se izvođenju OGTT sa 75 g glukoze između 24 i 28 nedelje. Za dijagnozu GD potrebno je da samo jedna koncentracija glukoze u plazmi bude veća od navedenih u tabeli 1. Prema ovim kriterijumima određivanje glikemije samo

našte otkrilo je 8,3%, našte i nakon 1 h od OGTT 14%, a određivanje glikemije i nakon 2 h otkrilo je 16% trudnica sa GD (16).

Po Protokolu fetomaternalne medicine predloženo je da se dijagnoza GD postavi na osnovu jutarnje glikemije ( $> 7$  mmol/l) u prvom trimestru trudnoće, 20. i 26. nedelji ili na osnovu oralnih testova opterećenja (OGTT). Preporučuje se skrining test oralnog opterećenja sa 50 g glukoze koji bi trebalo raditi 28–30. nedelje gestacije, a glikemija između 7,5–9,3 mmol/l u 1 h posle opterećenja smatra se indikacijom za dijagnostički OGTT. U dijagnostičkom OGTT testu sa 75 g glukoze, glikemija se određuje samo posle 2 h, i ako iznosi 8–11 mmol/l tumači se kao gestacijski pogoršana tolerancija glukoze, a viša od 11 mmol/l tumači se kao GD. U dijagnostičkom OGTT testu sa 100 g glukoze vrše se četiri određivanja glikemije (našte; nakon opterećenja 1 h, 2 h i 3 h), ako su dve ili više glikemija više od propisanih tumači se kao GD, a jedna viša vrednost tumači se kao intolerancija glukoze (tabela 2). OGTT ne treba raditi ako je glikemija našte  $> 7$  mmol/l ili je u 1 h posle opterećenja sa 50 g glukoze  $> 9,3$  mmol/l, jer bi opterećenje šećerom prouzrokovalo značajnu hiperglikemiju, već se postavlja dijagnoza GD. Kod trudnica sa povećanim rizikom, OGTT treba raditi u ranoj trudnoći i u 28 nedelji trudnoće ukoliko je prvi test bio u granicama fiziološkog (17).

U Nacionalnom vodiču za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti preporučuje se postavljanje dijagnoze GD u prvom trimestru na osnovu glikemije našte koja je veća od 7 mmol/l, ili glikemije bez prethodnog gladovanja koja je veća od 11,1 mmol/l. Kod trudnica koje imaju visok rizik za GD potrebno je uraditi OGTT sa 100 g glukoze, pri čemu je potrebno da dve vrednosti glikemije budu veće od navedenih (jutarnja 5,3 mmol/l; 1 h – 10,0 mmol/l; 2 h – 8,6 mmol/l; 3 h – 7,8 mmol/l). Kod trudnica sa niskim rizikom glikemiju treba ponoviti u 24. i 28. nedelji gestacije, a kod trudnica s povećanim rizikom treba planirati veći broj kontrolnih pregleda (18).

ADA u novim preporukama predlaže procenu faktora rizika i trijažu na tip 2 dijabetesa u prenatalnom periodu upotrebom standardnih dijagnostičkih kriterijuma. Trijažu na GD treba raditi od 24. do 28. nedelje gestacije određivanjem jutarnje glikemije i 2 h OGTT sa 75 g glukoze, uz određivanje glikemije 1 h i 2 h nakon opterećenja (19). U skladu sa ovim preporukama su i preporuke našeg Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse za skrining i dijagnozu GD i preporuke IADPSG (20). Ali ACOG nije menjala svoje preporuke, pa se za dijagnozu GD preporučuje prvo skrining test sa 50 g glukoze, a zatim uvođenje OGTT sa 100 g glukoze (21). Već pomenuti HbA1c kao marker glikoregulacije koristi se u dijagnostičke svrhe tek nekoliko godina. HbA1c nastaje neenzimskim vezivanjem glukoze za HbA1c u eritrocitima. Step en glikozilacije izražen kao procenat HbA1c proporcionalan je prosečnoj koncentraciji glukoze

u krvi u toku životnog veka eritrocita (otprilike oko 120 dana). Određivanje HbA1c može biti sprovedeno bilo kada u toku dana i ne zahteva prethodnu pripremu pacijenta jer nije podložan akutnim varijacijama. Međutim, netačni rezultati mogu se dobiti kod pacijenata sa hemoliznom anemijom, hemoglobinopatijama i kod osoba sa povišenim nivoom fetalnog hemoglobina, što se obično sreće kod dece i nekih trudnica. Zbog toga se u nekim preporukama ne predlaže korišćenje HbA1c za dijagnozu GD (22, 23).

### IZVOĐENJE OGTT

Test treba da se izvodi kod trudnica kojima ranije nije postavljena dijagnoza ni manifestnog ni gestacionog dijabetesa, nakon noćnog gladovanja od 8 h do 12 h. U tom periodu nije dozvoljeno konzumiranje slatkih napitaka, voćnih sokova, kafe, gaziranih napitaka, alkoholnih pića, duvana, fizičko opterećenje, a dozvoljena je upotreba negazirane vode. Pre izvođenja testa pacijentkinja treba da miruje 30 minuta. Zbog razlike u koncentraciji glukoze u venskoj plazmi, serumu i kapilarnoj krvi ne treba kombinovati uzorkovanja krvi jer to može dovesti do netačne procene. Treba obratiti pažnju i na preanalitičke faktore kao što su pravilno uzorkovanje krvi i tretman uzorka, kako bi se smanjila mogućnost glikolize i omogućila pouzdanost (24). Preporučuje se određivanje glikemije u venskoj plazmi ili serumu enzimskom metodom, sa visokom tačnošću i preciznošću. Na osnovu vrednosti jutarnje glikemije procenjuje se da li se nastavlja OGTT. Ako se nastavlja, određenu količinu glukoze, koju na uputu naznači izabrani ginekolog, treba izmeriti i rastvoriti u 250–300 ml vode i dati pacijentkinji da popije za 5 minuta. Za vreme testa trudnica treba da miruje i da bez fizičke aktivnosti, uzimanja hrane, pića i bez pušenja sačeka sledeće uzorkovanje krvi u tačno predviđeno vreme. Test se ne izvodi u stresnim situacijama (povišena temperatura, infekcija, uzbuđenje), a u dogovoru s lekarom treba izostaviti i medikaciju koja utiče na toleranciju glukoze.

### ZAKLJUČAK

Kod nas su u upotrebi tri protokola na osnovu kojih se postavlja dijagnoza GD. Jedino se u Protokolu fetomaternalne medicine zadržao skrining test sa 50 g glukoze. Jutarnja glikemija  $\geq 7$  mmol/l je prag za postavljanje dijagnoze GD u ovom protokolu i u Vodiču za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, dok je u Nacionalnom vodiču dobre kliničke prakse preporučena vrednost jutarnje glikemije znatno niža i treba da bude  $\geq 5,1$  mmol/l. Lekarima su na raspolaganju i dijagnostički OGTT sa 75 i 100 g glukoze, ali sa različitim preporukama za vreme uzorkovanja krvi i vrednosti glikemije na osnovu kojih se postavlja dijagnoza GD.

### SKRAĆENICE

ACOG – Američka škola za ginekologiju i akušerstvo (*engl. American College of Obstetricians and Gynecologists*)

ADA – Američko udruženje za dijabetes (*engl. American Diabetes Association*)

CBC – kortikosteroid vezujući globulin (*engl. Corticosteroid-Binding Globulin*)

GD – gestacijski dijabetes

IADPSG – Međunarodno udruženje za dijabetes i akušerstvo (*engl. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*)

OGTT – oralni test tolerancije glukoze

SHBG – globulin koji vezuje polne hormone (*engl. Sex-Hormone Binding Globulin*)

SZO – Svetska zdravstvena organizacija

### LITERATURA

1. Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse: Radna grupa za dijabetes. Diabetes mellitus – Nacionalni vodič kliničke prakse. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2002.
2. Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse: Radna grupa za dijabetes. Diabetes mellitus – Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. II izd. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije, 2012.
3. Getahun D, Nath C, Ananth VC, Chavez RM, Smulian CJ. Gestational diabetes in the United States: temporal trends 1989 through 2004. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 525. e1–5.
4. Jenum A, Morkrid K, Sletner L, 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. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 317–24.
5. Mladenović V, Pantović V, Đukić A, Šipetić S. Epidemiološke karakteristike populacije obolele od šećerne bolesti na teritoriji grada Kragujevca. *Med Čas* 2008; 2: 7–12.
6. Getahun D, Fassett MJ, Jacopsen SJ. Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 467. e1–6.
7. Stojanov M. Laboratorijska endokrinologija. I izd. Beograd: Excelsior, 2004.
8. Tietz NW. Osnovi kliničke hemije. III izd. Beograd: Velarta, 1997.

9. Macut Đ. Metaboličke karakteristike sindroma policističnih ovarijuma. Medicinski glasnik Specijalna bolnica za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma Zlatibor 2010; 15: 7–19.
10. Graf MS, Kjos SL, Kilavuz O, et al. Determinants of fetal growth at different periods of pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. Diabetes Care 2003; 26: 193–8.
11. Šegregur J. Utjecaj na fetalni rast indeksa tjelesne težine i prirasta tjelesne težine u trudnica s gestacijskim dijabetesom. Gynecol Perinatol 2009; 18: 118–22.
12. Aćimović M, Marić Krejović S. Gestacijski dijabetes melitus i trudnoća. Medicinski glasnik Specijalna bolnica za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma Zlatibor 2009; 29: 43–6.
13. Ferris TF, Rumboldt Z, Ivančević Ž. Medicinski poremećaji u vrijeme trudnoće. U: Harrison. Principi interne medicine. I izd. Split: Placebo d.o.o., 1997: 17–21. (prevod)
14. World Health Organization. Diabetes mellitus. Tehn Report Series 725. Geneva: World Health Organization, 1985.
15. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome. N Engl J Med 2008; 358: 1991–2002.
16. Đelmiš J, Ivanišević M, Juras J, Herman M. Dijagnoza hiperglikemije u trudnoći. Gynecol Perinatol 2010; 19: 86–9.
17. Cvetković M, Ljubić A. Protokoli fetomaternalne medicine. Beograd: Medicina Moderna, 2002.
18. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi. Zdravstvena zaštita žena u toku trudnoće. Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Srpsko lekarsko društvo, 2005.
19. American Diabetes Association. Standard of medical care in diabetes 2013. Diabetes Care 2013; 36(Suppl 1): S11–S66.
20. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010; 33: 676–82.
21. American College of Obstetricians and Gynecologists. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Gestational diabetes. ACOG Practice Bulletin 30. Obstet Gynecol 2001; 98: 525–38.
22. Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, et al. Associations of maternal A1c and glucose with pregnancy outcomes. Diabetes Care 2012; 35: 574–80.
23. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the H1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 1327–34.
24. Majkić Singh N, Spasić S, Stojanov M, Jelić Ivanović Z, Spasojević Kalimanovska V. Medicinska biohemija: Principi i metode. Beograd: Praktikum, 1995.