
Miroslava Gojnić Dugalić^{1,2}, J. Dumanović², S. Vrzic^{1,2}, M. Petronijević^{1,2}

SPECIFIČNOSTI TRUDNOĆE I POROĐAJA KOD GOJAZNOSTI*

GOJAZNOST, OBESITAS, BMI

Podaci porasta trendana ekstrema telesne mase, fokusiraju praksu i nauku na prevazilaženje posledica. Neadekvatna ishrana i anoreksija, psiholoska i metabolička patnja, često je indukovana medijskim glorifikovanjem lica koja fasciniraju mladu populaciju. Isto tako, drugi ekstrem patološke krajnosti, patološki povećana telesna masa, posledice kulturoloških navika, brzine života, neadekvante kulture fizičke aktivnosti i ishrane, primene lekova, odražavaju se na zdravlje svake osobe.

Delikatnost organizma žene, u svim fazama rasta i razvoja, u oba navedena ekstrema telesne mase, ostavlja posledice u svakoj životnoj dobi. Sekvele su posebno opterećujuće u fazi postizanja graviditeta, prevazilaženju infertiliteta i steriliteta, ali i u održavanju zdravlja žene tokom trudnoće, i obezbeđivanju rađanja zdravog potomstva. Dalekosežne posledice na kasniji razvoj deteta koje se prenose kroz celokupan psiholoski i fizički razvoj jedinke, ostaju zaboravljene. Činjenica je da savremena medicina insitirana na prevenciji. Društveni i zdravstveni sistemi koji ekonomski imaju zavidne nivoe, ne dozvoljavaju retardaciju u smislu samo uspešnog saniranja posledica neadekvatnog odnosa prema sopstvenom zdravlju. Prioritet takvih savremenih sistema, kao što i mi činimo, odnosi se na prevenciju, i sprečavanje oboljenja kod deteta ne samo na rođenju već i svih onih oboljenja koja nastaju kao posledica loše „atmosfera“ koju plod ima dok se nalazi u svojoj „kućici“. Poznato je da plod ima intereraktivnu ulogu sa organizmom majke. Efekti uticaja majke na plod, deo su koji možemo obezbediti ako probudimo sopstvenu medicinsku etiku, uvedemo mere lične odgovornosti individue koja ugrožava sopstveno zdravlje, a time dovodi u rizik i svoju buduću bebu kao člana društva u kome se rađa.

Fundrajantan porast patološke telesne mase od epidemijskih poprima endemijske razmere. Znajući da je smanjenje gojaznosti, jedan od prioriteta ciljeva, svih Svetskih zdravstvenih organizacija, dati su ciljevi za postizanjem smanjenja broja obolelih. U

* Rad je stigao u redakciju neposredno pred štampu Medicinskog glasnika. Lektura i korektura nisu urađene. Izvinjavamo se zbog mogućih grešaka.

¹ Clinic of gynecology and obstetrics, Clinical centre of Serbia

² Medical faculty, University in Belgrade

periodu nastupanja novog milenijuma, postavljen je cilj smanjenja tendence porasta „gojaznosti“. Ali rezultati su pokazali još veći porast gojaznosti u populaciji. Dobijamo zapanjujući i poražavajući rezultat. Iako je 2000. postavljen cilj smanjenja gojaznih za 20% do kraja 20. veka, broj patološki gojaznih je porastao na skoro pola populacije sveta. U populaciji odraslih, skoro trećina je gojazna. Razoružavajući je podatak da je i preko 15% dece gojazno u životnoj dobi od 6-11 godina.

Allison and co workers, 1999; Ogden and associates 2002; Public Health servie, 1990; Elegal and coleagues 2002; hedley and associates, 2004.

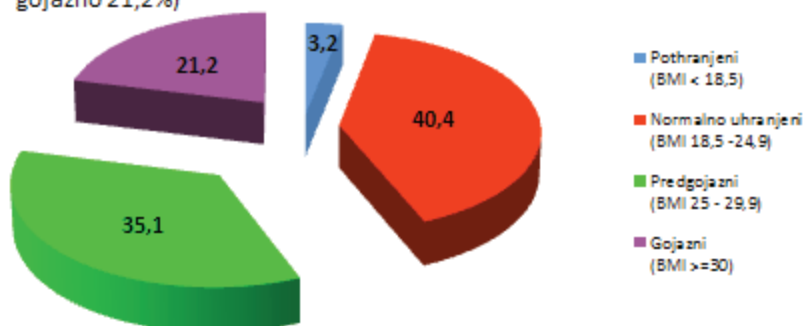
Kako mi definišemo gojaznost?

Procena BMI je poznata kao Quetelet indeks. Matematički predstavlja podelu kilograma telesne mase sa visinom u odnosu na metar kvadratni. Veći broj svetskih organizacija uobičajenu skalu telesne mase, fiziološkim intervalom od 18,5-24,9. Preterana telesna masa je od 25-29,9. Dok je patološka gojaznost BMI preko 30. U intervalu patološke gojaznosti, podgrupe od 10 jedinica, predstavljaju klase, po kojima se orjentišemo u daljim dijagnostikama, pristupima, očekivanju komplikacija i njihovom prevazilaženju. Prva klasa, klasa I BMI 30-34,9. Porast BMI 35-39,9 kao II klasa, i vrednosti BMI iznad 40 kao treća klasa.

Prevalenca gojaznosti ima trend stalnog porasta. U 2000. godini, u USA više od polovine odraslih bilo je „overweight“ ili „Obesse“.

Gojaznost u Srbiji

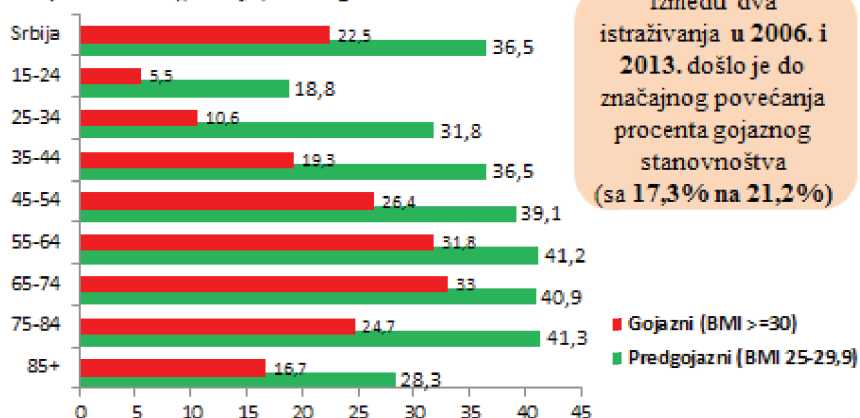
- Stanovništvo uzrasta 15 i više godina prema kategorijama uhranjenosti, Srbija, 2013. godine
- više od polovine (56,3%) bilo prekomerno uhranjeno (predgojazno 35,1% i gojazno 21,2%)



- Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Banat“

Gojaznost u Srbiji

- Stanovništvo uzrasta 15 i više godina prema uzrastnim grupama (u procentima), Srbija, 2013. godine



- Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Banat“

Analize ekonomskog utroška sredstava zdravstvene zaštite, predstavlja neizostavni signal neophodnosti smanjenja trenda ovakvih patologija. U studiji Nacional Health and Nutrition Survey, Ford otkriva da se preko 9,4% godišnjeg ekonomskog zdravstvenog utroška odnosi na ljude koji imaju patološku telesnu masu i koji su fizički neaktivni.

Koje su komplikacije gojaznosti? Efekti na trudnoću?

Bazirano na jednostavnom fiziološkom sledu endokrinološke i metaboličke kaskade nastale povećanim BMI, očekujemo manifestaciju Metaboličkog sindroma kao posledice i insulinske rezistencije. U „saradnji“ sa gojaznošću, imamo i tip 2 dijabetesa, dislipidemiju, kao i hipertenziju. Započeta kaskada, algoritamski proširuje spektar klinički patoloških stanja. U povećanoj osnovi BMI, na insulinskoj rezistenciji, povećanju nepoželjnih lipida (triglicerida i Low Dissenty Lipoproteina), baziraju se kardiovaskularni poremećaji. Posledično nastajanje dijabetesa, kao i podupiranje začaranog kruga nove serije metaboličkih poremećaja, koji dodatno povećava mogućnost porasta BMI. Isto tako, opterećenjem krvnih sudova, i remećenjem kvaliteta histološke građe zida krvnog suda, predispozicije ka hipertenziji kroz opterećeniji srčani volumem za potkrepljivanje potreba organizma povećane mase, ogleda se i u

oštećenju krvnih sudova koji dovode do cerebro-vaskularnih insulta, ili tranzitornih ishemičnih ataka.

U ginekologiji, klinička slika habitusa osobe koja je gojazna, može dati nekoliko prvih odgovora i smernica. Još je davne 2003. potvrđeno da se dramatičniji efekti gojaznosti na pojavu hipertenzije, dislipidemije, insulinske rezistencije i dijabetesa tipa 2, očekuju čak nešto češće kod „jabukolike“ u odnosu na „kruškoliku“ građu tela. Procena obima struka, i utvrđeni dijametri iznad 88cm u fazi započinjanja trudnoće, objektivni su pokazatelji očekivanja komplikacija Metaboličkog sindroma, Sindroma X.

Tok trudnoće opterećen patološkom gojaznošću

Komplikacije kod majke

1. gestacioni dijabetes i DM II
2. preeklampsija
3. bolesti miokarda
4. abrupcija placente
5. loš placentarni transfer kiseonika
6. tromboembolije
7. prevremeni porođaj
8. urinarne infekcije
9. hitan i elektivni carski rez
10. postpartalna krvarenja
11. postpartalna depresija
12. pelvična inflamatorna stanja (PID)
13. infekcija rana
14. komplikacije puerperijuma



- Očekuje se klinička manifestacija insulinske rezistencije. Od pojave gestacionog dijabetesa (GDM) do manifestacije potrebe za primenom terapija u toku trudnoće (DIP). Praksa ukazuje na sve veći trend pojave gestacionog dijabetesa.....

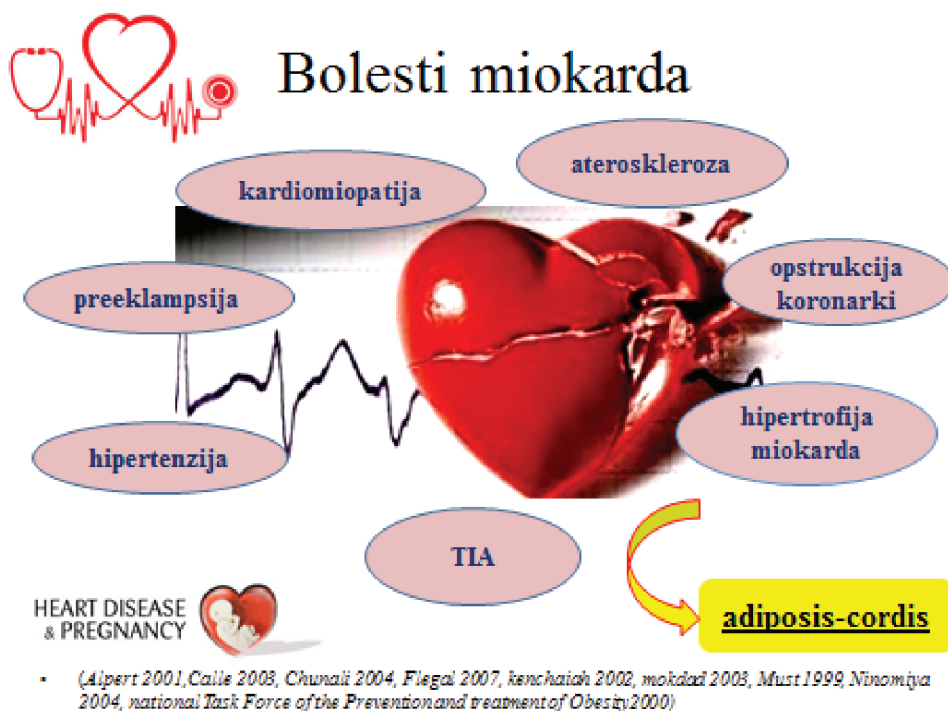
Nastanak Dijabetesa tipa 2, ili kako novoformulišemo GDM, u velikoj je meri posledica neadekvatne ishrane i nedovoljne fizičke aktivnosti. Skladno preporukama Svetske organizacije ginekologa i obstetričara FIGO (Federal International Gynecology Organisation), poželjno je svaku trudnicu testirati na potencijalni dijabet, ali i na mogući poremećaj funkcije štitne žlezde.

U literaturnim podacima, najveći broj ispitivanja, patološku gojaznost stavljaju kao jedan od primarnih uzročnika porasta frekvencije dijabetesa. Mada još u 2003. povezuju obesitas i dijabet tipa 2, u 2007. Hossain zaključuje da se čak 90% dijabetesa tipa 2 formira od patološke gojaznosti.

Iako nastanak dijabetesa dominira u primarnoj kliničkoj slici, nisu zanemarive i mnogobrojne komplikacije koje bi izbegi da trudnica nema patološki BMI.

Duž vremenskih i geografskih koordinata, potvrđuju se podaci porasta bolesti miokarda, hipertenzije, pojava preeklampsije, kariomiopatija, opstrukcije koronarki, hipertrofije miokarda, kao i nastanak ateroskleroze, tranzitornih ishemičnih ataka (*Alpert 2001, Calle 2003, Chunali 2004, Flegal 2007, kenchaiah 2002, mokdad 2003, Must 1999, Ninomiya 2004, national Task Force of the Prevention and treatment of Obesity 2000*).

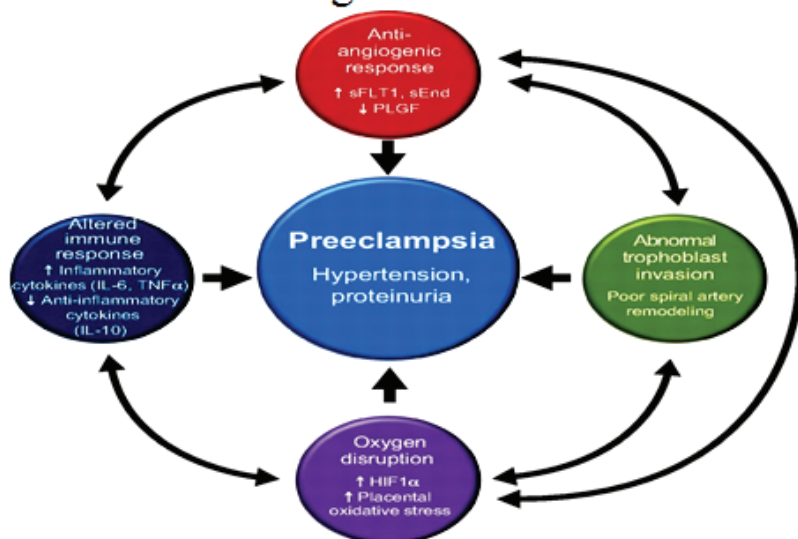
Rastuća frekvencija oboljenja miokarda, nastanak adipositis cordis, posledično su manifestacije hipertenzije, hipervolemije, dislipidemije (*Chinali 2004, Kenchaiah 2002, Ninomiya 2004...*).



Hipertenzija, koronarna bolest srca, kardiomiopatija, posledice su postojanja povećanog volumena krvi. Usled takvog dodatnog opterećenja, uz očekivano uobičajeno fiziološko opterećenje organizma, očekuje se drastičnije opterećenje i rada srčanog mišića. Porast volumena krvi, srčanog udarnog volumena, dovode do hipertenzije i dislipidemije, kao i opstrukcije koronarnih krvnih sudova.

Objašnjenja su znatno jasnija napredovanjem imunologije i otkrivanjem mogućih uzročnika nastanka hipertenzije.....

Patogeneza PE



preeklamsija i to Rizik za nastankom preeklamsije se udvostručuje sa porastom BMI. I to na svakih 5-7 kg po metru kvadratnom, rizik se duplira.

Pojava kardiomiopatije, znatno je češća u stanjima patološke gojaznosti. Uobičajene iako retke slučajeve, otkivamo kod postojanja urođenih oboljenja, i prvi put otkrivenih patologija miokarda u stanju trudnoće. Ali u stanjima gojaznosti, kardiomiopatija je deo opšteg opterećenja organizma i kroz povećan srčani minutni volumen i kroz oštećen kvalitet krvnih sudova i dislipidemiju krvi koja ima niži procenat kiseonika.

U trunoći žena sa izrazito patološkim BMI, čak i u povećanoj gojaznosti srednjeg stepena, možemo očekivati nastanak moždanih ishemičnih ataka. U okviru manifestacije hipertenzije, ali i bez pojave hipertenzije. Ovakvi slučajevi predstavljaju dogotrajnu, ili akutnu ekzalcerbaciju ateroskleroze, aktiviranje prostaglandina, i vaskularnih endotelnih faktora. Nastanak tranzitnog ishemičnog ataka, kao klinička slika smanjenog protoka i dotoka krvi u centralni nervni sistem. Ali i pojava moždanih izliva, kao posledica hipertenzije, i slabosti zida krvnog suda.

Kvalitet života, i žene van trudnoće i trudnice znatno je umanjeno. Mogućnosti fizičke aktivnosti, ograničene su na postupnost i samo određene vežbe, zahtevaju veću upornost i motivaciju.

Dekonfor i socijalno epidemiološki aspekt, psihološki profil same individue i prihvatljivost u društvenoj zajednici, samopogleda na sopstveno telo, nemogućnost i neadaptiranost u okviru uobičajene kulture oblačenja i ponašanja. U oblasti seksologije, problemi nastaju kod oba partnera.

Standarni dnevno noćni ritam, često je praćen apneama, kako zbog faringealne masti, tako i zbog podizanja dijafragmeu horizontalnom položaju, podupreto gravidnim uterusom.

Poremećaji lokomotornog sistema, veća sklonost ka otocima i manja limfna drenaža, deo su habitusa osobe koje imaju povećanu telesnu masu, a izraženije se manifestuje u graviditetu.

Češće stomatološka problematika, kao posledica metaboličkih disbalansa, sklonosti ka većem afinitetu mikrobiološke flore gljivičnog porekla, kao i mnogo intenzivnija problematika u održavanju kvaliteta vaginalne sluznice i izbegavanju gljivičnih infekcija. Povećana incidenca urinarnih infekcija, kao i u stanjima dijabetsa.

Kod parova sa povećanim BMI, kao i onih kojima drugi uzročnici dovode do steriliteta, nekada je dovoljno samo organizam vratiti u fiziološke optimume BMI, i prevazilazi se sterilitet. Započinjanje procedure vantelesne oplodnje, nije poželjno u stanju izrazite gojaznosti, jer niti efikasnost medikamentata niti pasaža cirkulatorna neće biti adekvatne da bi se postigao očekivani rezultat kakav bi bio u populaciji fizioloških BMI.

U trudnoći je znatno veća pojava patoloških stanja vezanih za gastrointestinalni trakt. Klinička manifestacija bolnosti ili pak pojavom zapušenosti žučnih kanala, frekventija je u ovoj grupaciji. Mehanički pritisak visceralne masti, otežana pasaža creva, i stalno aktivan centar za glad, podržavaju začarani krug problema. Bolesti jetre, kao nealkoholna masna jetra, posledica visokih vrednosti slobodnih masnih kiselina i hiperinsulinemije.

U vaskularnoj i limfnoj drenaži, pored otoka, drastičniji je porast pacijenata koji imaju životno ugrožavajuće stanje tromboze krvnih sudova. Pritisak gravidne materice dodatno uz visceralnu gojaznost, pritisak na venski sistem krvnih sudova abdomena i ekstremiteta, doprinosi pojavi tromboza. Iako je trudnoća fiziološki gledano hiperkoagulabilno stanje, ovi faktor fizičkog efekta kompresije gravidnog uterusa-visceralne masti- crevnih struktura, doprinose formiranju trombotičkih procesa i ugrožavaju život žene.

Iako u graviditetu primarnu koncentraciju dajemo majci i plodu, nikada ne zaboravljamo i klasičan ginekološki osvrt na problematiku. Potencijalno veći rizik ka nastanku promena grlića koje vode ka prekanceroznim i kanceroznim lezijama, imaju osobe koje kontinuirano pokazuju sklonost ka infekcijama. Ne sme se zaboraviti da hronicitet infekcije, iako gljivičnog porekla, dovodi do oštećenja jedara ćelija. U populaciji koja nije gravidna, povećan BMI je deo predispozicije za nastanakom karcinoma endometrijuma.

U periodu porođaja, komplikacije variraju zavisno od nadovezanih komorbiditeta i nastalih patoloških stanja trudnoće.

Znatno je povećan broj operativno završenih porođaja, i to hitnih carskih rezova. Uzročnici su često neadekvatan Bishop skor za započinjanjem indukcije ili pak mehanička opstukcija aktivnosti uterusa i spuštanja ploda pod silom zemljine teže, što nastaje zbog obimne količine *visceralne masti abdomena* i male karlice. Ispitivanja koja su koristila i efekte magnetne rezonancije u kvalitativnom dokazivanju količine visceralnemasti, dala su objašnjenja povećanog broja carskog reza.

Drugi razlog povećanog broja operativnog porođaja, počiva u *stanju samog fetusa*. Kod gojaznih pacijenta, uz razvoj Gestacionog dijabetesa možemo očekivati makrozomiju, gde plod svojim dijametrima ne zadovoljava anatomske opsteg karlice majke. Isto tako ako se na gojaznost nadoveže teža forma hipertenzije, i kod ploda uoči restrikcija fetalnog rasta (IUGR) i smanjen kapacitet ploda, dodatna opterećenja ploda koji već ima smanjen kapacitet, dodatno ugrožavaju život ploda.

U samom porođaju, teža primena epiduralne anestezije, otežana aplikacija, kao i neadekvatna pasaza medikamenata, nije vezana samo za regionalnu već i za povećane uobičajenih i pojavu retkih komplikacija opšte anestezije. Od tehnički otežane intubacije, preko češće pojave regurgitacije, i nemogućnosti respiratorne adaptacije nakon opšte anestezije (Dark 2002).

Nakon porođaja, bilo vaginalnog ili operativnog, očekujemo veća postpartalna krvarenja. Neretko dolazi do atonija mišića materice. Prerastegnutost uterusa, već više puta naglašavan smanjen kvalitet krvnih sudova, povećava mogućnost atoničnog krvarenja, kao i *postpartalnih histerektomija* ili abdominalnih rešavanja atonija podvezivanjem arterija *hipogastrika*.

U periodu puerperijuma, komplikacije vezane za abdominalnu patologiju, još se teže diferencijalno dijagnostikuju od standardno atipične slike izostajanja „defansa“ trbušnog zida.

Iako pacijenti uglavnom očekuju povećanu i olakšanu laktaciju, masno tkivo dominira i u dojka, tako da inače onemogućena adekvatna pazaža hormonalne sprege, nema ni dovoljnu količinu receptora ni anatomske potkrepljenosti za produkcijom i sekrecijom mleka (Li 2003; Amrstron 2002; Ruowellu;)

Održavanje povećane telesne mase u perioperijumu i nakon njega, često su deo uobičajene kliničke slike, (Cotalano 2007, National research council 2007, Rode 2005...). Testovima za kvalitativno praćenje stepena zadovoljstva u životu, dobijamo značajan porat depresivnih stanja. Zavisno od klase povećanog BMI, raste i stepen depresije. Tako da se kroz tri gradacije patoloških BMI, depresija kreće od 22,6 na 32,4 na 40 procenata.

Pojava, (iznenadne smrti ploda fetus mortus in utero, FMU) ukoliko nema ni jedan mogući etiopatogenetski faktor, dokazano se predominantno vezuje za samu gojaznost i njene „kvalitete“. Porast mrtvorodenosti je 1,6 puta, ako BMI raste od 25 na 29,8. Ako je BMI iznad 30 porast je i 2,6 puta veći, (Cnattingius 1998). Pojava FMU

je tri puta veća ako je BMI preko 25 (Stephansson 2001). Čak i u okviru povećanog BMI, postoje kategorije. Chu 2007. porast incidence FMU kod „over-weight“ nalazi 1,5 puta, dok je kod „Obesiti“ 2,1 puta veći FMU. U ispitivanoj grupi od 186 hiljada prvotki, Skoti dokazuje 4x veću pojavu Fmu ako je BMI preko 35, u odnosu na grupu gde je BMI 20-25. Pojava inrauterine smrti ploda, i to iznenadnog stradanja ploda, objašnjava se poremećajem acidobazne i metabolične osnove, i najčešća je u periodu krajnje faze trećeg trimestra. Jos 2005. godine utvrđen je takozvani „Hazardni ratio“. Od 28-36 nedelje gestacije iznosi 2,1 dok od 37-39 ng je 3,5 da bi u periodu od 40 ng skočio na čak 4,6 Hasard ratio.

Procenat anomalija raste. Veća je frekvencija defekta neuralne tube, kao i pojava omfalokele. Studije rađene 2008. Rasmussennalaze i 3,1 puta veći rizik za nastanak anomalija centralnog nervnog sistema. Slučaj kontrola studije Watkinsa pokazuje 3,5 puta veći rizik za natanakom omfalokela. Interakcija komorbiditeta, spektar patologije, dovodi do kompletnog opsega krajnjih variranja telesne mase, od intreatrine restrikcije rasta do makrozomije (jos od Bianco 2008, Cedergren 2004, Isaacs1994). Isto tako metabolički disbalans i fluktuencije kiseonika, remete stabilnost i kapacitet funkcionisanja organa ploda. Kliničari uočavaju poremećaje rasta i razvoja, postavljaju sekundarne zaključke na osnovu analize antropometrije ploda, relacija uterus-placenta-plod-sistem organa ploda, korišćenje dopler protoka, biofizičkih profila ploda, kardiografije (Grupa Metro Health Medical Centre u Clivlendu...Caralano 2005, Ehrenberg 2004, Sewell 2006...).

Postojanje Obesitasa, povećava rizike komplikacija prvog i drugog trimestra. Studija FASTER dokazuje povećanu frekvenciju svih komplikacija kao i nastanak učestalijih APO adverce pregnancy outcome.

Komplikacije u odnosu na rast i razvoj fetusa, postaju višestruko intenzivnije.

Gradacija problematike raste sa tepenom povećanja gojaznosti. Sa porastom BMI raste i frekvencauočenih patologija:

- gestacionog dijabetesa
- preeklampsije (Cunningham 1986)
- posttermnske trudnoće(hall i Neubert 2005)
- hitnog carskog reza(Haeri 2009)
- primarno određenog carskog reza(Lynch 2008, Poobalan 2009,Bujorl 2005,Goodall 2005, Hibbard 2006,Robinson 2005, ..)
- postpartalnih krvarenja
- postpartalne depresije
- pelvičnih inflamatornih stanja
- urinarnih infekcija
- infekcija rana

- makrozomija
- iznenadnih stradanjaploda intrauterino, ili rađanja mrvog ploda
- anomalija ploda
- povećanje frekvence svih patoloških stanja,svakog od trimestara trudnoće
- komplikacije puerperijuma
- psihološke i socijano epidemiološke problematike
- fetalno programiranje, raste broj potencijlano obolelih u adultnom periodu

primeri

(1. Neill i Nelson Piercy, 2001, *obesiti je povezan sa subferitilnoscu zbog povecane insulinske rezistnece*; 2. Bellver 2009, *nalazi veci fmu kod obesitasa*; 3.Lashen 2004, *povecan irzik pobacaja u prvom trimestru*4. Chu 2008 *povecano iskoristcavanje zdrasvtenog sistema*;

Fetalno programiranje, opasnost prenošenja impulsa promenjenog metabolizma, kao i impulsa koji se odnose na sam molekul DNK, raste. Zapravo raste naša spoznaja činjenice da čak i genetsku mapu možemo pogoršati neadekvatnim poštovanjem kvaliteta zdravlja. U stanjima patološke gojaznosti, poremećaji koji se odražavaju na intrauterino stanje ploda, ostavljaju trajne posledice na dalji rast i razvoj ploda. Kod dece koje imaju već uočene ekstreme telesne mase, oštećenje metabolizma, kao i poremećaj količine kisonika, imamo poremećenu razvojnu plastičnost.

Baker je 1989. skrenuo pažnju naučne javnosti da bolesti odraslih počivaju u postignutom načinu života jedinske u detinjstvu. Tek je kasnije Forsdalh dao pravu sliku, i od 1977. smatra se da je sve ono što kao odrasli imamo u velikoj meri deo predispozicije koje smo dobili našim intrauterinim zrazvojem. Forsdalh je našavši veći broj smrti od metaboličkih bolesti i kardiovaskularnih bolesti u Norveškoj u periodu od 1964-67, analizirao da su svi rođeni od 1896-1925. i da su bili izloženi *nutritivnom deficitu*, vulnerabilnoti tokom života, *permanentom oštećenju tkiva i organa*. Razvojna plastičnost je fenomen u kome se genotip menja na različite stimulse tokom razvoja. Rast je kvantitativna karatkeristika opisana porastom broja ćelija., Razvoj je kvalitativna karatkeristika nastala funkcionalnom i fiziološkom maturacijom ćelija. Programiranje je odgovor organa koji se razvijaju na specifične izazove koji dovode do nastanka različitih fenotipova. Plastičnost je opet sposobnost organizma da stvara različite puteve svog razvoja, zavisno od specifičnosti okruženja. Plastičnost se jednostavnije objašnjava pojavom da od jednog gentoipa ima mogućnosti astanka više fenotipova. Kontrolni mehanizmi razvojne plastičnosti su metaboički kao i insulinska sekrecija, vaskurani i vaskularna rezistencija, kao i endotelna disfuckija koja pokreće kaskadu inflamatornih i oksidativnih procesa.

Efekti na rast i raszvoj ploda odražavaju se direktrno glukokortikoidima kao i indirektno *inhibicijom placentnog 11 beta hidroksi sterodid HSD2 smanjene ekspre-*

sije Novorođena deca imaju sve predispozicije za pojavom stanja svojih roditelja. Povećanje HDL lipoproteina, centralna gojaznost, sklonost hipertenziji kao i nastanku dijabetesa tipa 2, uz dominantu pojavu sklonosti ka gojaznosti (Boney 2005, Catlano 2005).

Kako pristupamo dijagnostici, prevenciji i terapiji trudnice koja ima povećan BMI ili krajnju gojaznost?

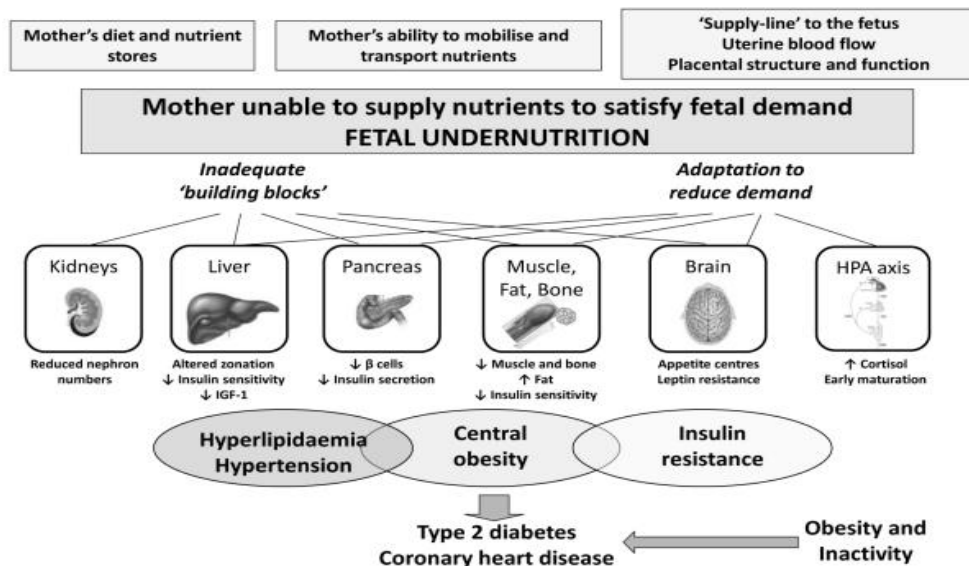
Identičan način savremenog vođenja trudnoće uz podizanje frekvencije i opreza pregleda. Od učestalijih merenja prirasta telesne mase, proveriti sklonosti i lečenju infekcija cervikalnog i urinarnog trakta, kontroli prirasta telesne mase, kao i praćenju arterijskog pritiska, određivanju koncentracija glukoza i praćenju metabolizma uz obavezno izbegavanje katabolizma. Dokazano je da katabolički procesi značajnije remete razvoj poda, u odnosu na već izražene drastične hazarde povećane telesne mase. U vođenje trudnoće aktivno se uključuje i specijalista higijene, i uz određivanje kvantiteta apostrofira se i kvalitet unetih namirnica kako bi se zadovoljile potrebe fiziološkog metabolizma i adaptiranost na poćanim osnovama BMI:

Preporučeno je da žene BMI ispod 18,5	dobiju 12,5-18kg, dok ukoliko je BMI od 18,5-24,9	dobiju 11,5-16kg
BMI od 25-29,9	dobiju 7-11,5kg overweight, a preko 30	dobiju 5 -9,1kg.

Aristotelova konstatacija „Fiozofsko pitanje, od kokoške do jaja“ odražava se u svim segmentima života. Moć praktične primene znanja perinatologije, obezbeđuje, ne samo održavanje zdravlja žene i sprečavanje komplikacija, obezbeđivanje zdravog potomstva, i smanjenje potencijala nastanka oboljenja u životu. U 20. veku, menja se obrazac pojave bolesti, stopa mortaliteta u svetu opada od infektivnih ali raste od horničnih kardiovaskularnog sistema, metabolizma. Raste stopa oboljenja koje možemo sprečiti našim učinkom u perinatologiji.

U takvim stanjima nutritivnog deficita, fetus se prilagođava, *centralizacijom krvotoka* (ka mozgu, jteri, srcu, pankreasu). Posledica toga je u neonatusu manji broj ćelija bubrega (sklonost hipertenziji), manji broj ćelija mišića (sklonost nagomilavanju masnog tkiva ukoliko nakon rođenja dobijaju veću telesnu masu). Prilagođavanje fetusa, ide ne samo centralizacijom krvotoka, već i *aktiviranjem hipotalamo-hipofizne osovine fetusa*, koja povećava sekreciju i osetljivost na hormone rasta (insulin, i insulini slični faktori rasta). Prilagođavanje i programiranje fetusa, je razvojna plastičnost. Razvojna pasttičnost je fenomen, gde genotip odgovara različitim fiziološkim i morfološkim promenama, narazličite nadražaje tokom razvića. Ali, i u ranom *neonatalnom životu, restrukturiranje tkiva*, kao i reprogramiranje endokrinih i metaboličkih osovina, dovodi do pojave oboljenja. Interesanto je da se efekti fetalnog programiranja, mogu uočiti, i *ako ne dođe do promene u telesnoj masi na rođenju*, već proces na prvi mah,

deluje manje upadljivo. Koegzistencija efekata hipertenzije i neprepoznatog gestacog dijabetesa, daće adekvatnu telesnu masu, ali neće značiti da se aktivnosti navedenih patoloških kaskada neće potencijalno odražavati na život kasnije.



BOLESTI KOJE SE POTENCIJALO MOGU SPREČITI U NAJVEĆEM BROJU SLUČAJEVA

U stanjima nasuprot, Intrauterinoj restrikciji fetalnog rasta IUGR, apostrofira se MAKROZOMIJA, koja se smatra predispozicijom za nastankom :

- Dijabetesa; *Pankreas fetusa*, pod uticajem povećanih glikemija u gestacionom dijabetesu, ostaje oštećen usled *degranulacije beta ćelija* (mitohondrije su edematozne, iendoplazmatični retikulum izdužen, malo mranula je u ćelijama). Dokaz hiperaktivnosti pankreasa je povećana telesna masa ploda (od 19. nedelje gestacije pankreas ploda luči *insulin i insulinu slične faktore rasta*, što potvrđuje veća koncentracija u krvi pupčanika dece sa makrozomijom). Činjenica da se ceo proces odvija preko hipotalamo – hipofizne osovine potvrđen je podatkom da se te promene ne dešavaju kod one grupe *anencefalusa* gde je oštećena ta osovina, dok se kod *anencefalusa* sa sačuvanom osovinom jednako ispoljavaju.

- Karcinom dojke žene koja je rođena kao makrozomičan plod, objašnjen je u segmentu etiopatogeneze, *mitotskom aktivnošću fetusa*, povećanim insulinom i insulinom sličnog faktora rasta IG.

- Metabolički sindrom, sindrom X kod dece: pod dejstvom porasta (glikemije, insulina, IGF, lipida, inflamatornih faktora) zapravo stvara *nutritijentima posredovanu teratogenezu*.

- Nealkoholna bolest, masne jatre dece: nastaje kao posledica *metaboličkih promena i hipoksije*. Zapravo promene na nivou pojave prekomerne količine *masnih kiselina*, dovode do *oksidativnog stresa i inflamacije* (prekomerne količine masne kiseline koriste, dovode do oksidacije mk, formiranje slobodnih radikala u mitohondrijama koje oštećuju balans oksidativnih i antioksidativnih enzima). Tako se remeti oksidativni kapacitet mitohondrija i smanjuje količina antioksidativnih enzima peroksidaza i superoksid dismutaza. *Hepatociti Kuperove ćelije i stelatne ćelije, stradaju* tako, zbog oštećenih mitohondrija, preko oksidativnog stresa, inflamacije, i nastaje smrt ćelija.

Nealkoholna masna jetra i neadekvatni imunološki odgovor organizma: po Harmonu, nastaje kod patološke gojaznosti majke, Obesiti. Oni su posledica nastanka „mirkrobioma novorođenčeta“, odnosno „prvog otiska“. Kod *gojaznih žena*, u crevima se luči *dva puta veća količina endotoksina crevnih bakterija*, u odnosu na creva trudnica adekvatne telesne mase. Takvi *endotoksini, krvlju, preko vene porte* dolaze pravo u jetru i *hepatocite* koji su „*prva Linija Odbrane od Antigena poteklih iz Creva*“.

- Gojaznost, Obesiti kod dece: nastaju kao posledica citotoksičnih lipida, maladaptivnih promena, proinflamatornih proteina.

Oksidaciju masnih kiselina kontroliše SIRT, sirtuinska inflamacija (NAD zavisan deacetylaza), koja je senzor nutrijenata, koji modifikuje gene i proteine, tako što utiče na *postranskiopionu aktivnost gena*. Poznato je postojanje *SIRT 1 (odgovornog za glukoznu i lipidnu homeostazu*, jer je glavna deacetylaza u postranslacionoj regulaciji proteina i gena). Ukoliko je veća količina masti u krvi, smanjuje se aktivnost *SIRT1*, i *tako se prilagođava organizam na „oksidativni stres“*.

Ali, ako se „organizam prilagodi“ smanjuje se količina *SIRT1* i *SIRT3 koji reguliše povećava produkciju slobodnih radikala iz lipidnog ekscesa*. Tako se posledično smanjuje mitohondrijalna funkcija i smanjuje se oksidativni kapacitet.

Vremenom dolazi *do još većeg pada i SIRT1 i SIRT3* kao posledice mitohondrijalne disfunkcije. Tako nastaje neaktivnost celokupnog hepatičnog oksidativnog kapaciteta.

Restrikcija fetalnog rasta IUGR, sa sobom nosi rizike koronarne bolesti, dijabetesa, metabolopatija, hormonalnih promena, psihomotornih promena.

Koronarne bolesti: manja telesna masa na rođenju, manji ponderalni indeks, ukoliko su kasnije izloženi većem dobijanju masnog tkiva, od IUGR fetusa dolazi do razvoja koronarne bolesti (Eriksson 2001)

Crte ličnosti, emocionalni odgovori, povišen odgovor na stres: deca manje telesne mase, teže podnose i venepunkcije. Studije ponašanja, socijalizacije, seksologije

u Švedskoj dokazuju smanjenu društvenu adaptabilnost (Hertfor Shire Švedska). Postoji veća sklonost ka depresiji, suicidu, hormonalnom obrascu za raspoloženje. Osnov promene baziran je na promenama a) hipotalamo adrenalne osovine, kao i b) hipotalamo tireoidne funkcije.

Hormonani disbalansi ženske dece: kod IUGRa često se javlja ranija menarha. Promenjena je produkcija gonadotropina.

Autizam: ima začajan prirast pojavljivanja.

Mehanizam prilagođavanja, i epigenetika koja je međugeneracijsko prenošenje, potvrđeni su epidemiološkim studijama. Efekti intrauterine sredine utiču na događaje posle začeća ali i na događaje u kasnijem životu.

Prilagođavanje fetusa, ostvaruje se 1. *promenom broja ćelija*, 2. *klonalnom selekcijom određenih tipova ćelija*, 3. *metaboličkom diferencijacijom*, 4. *genskom ekspresijom*.

„*Obrazac DNK metilacije*“ uspostavljen je u toku emriogeneze i fetalnog razvoja. Davanjem folana majci (odgovornog za metilaciju proteina i metaboličke procese) utičemo na formiranje „Metil Grupa“. Tako se sprovodi prevencija gojaznosti, insulinske rezistencije i dijabetesa.

Epigenetska povezanost, se može dokazati u epidemiološkim studijama. Holandska glad, ukazala je na „*signalne puteve Leptina*“. Promene usled gladi, osovine *hipotalamus- hipofiza -adrenalna žlezda*, uz *placentu* kao medijator između majke i fetusa. Histološki glad dovodi na placenti do nitracije placnetnih proteina, metilacije gena, smanjene aktivnosti transportera nutrijenata (promenom 11beta HSD2 hidroksisteroid dehidrognaze) . Helsinki studija, povrđuje sklonost koronarnoj bolesti. Obdukcijom i genskom analizom 476 starijih ljudi oba pola, rođenih kao deca *sa IUGR*, *nađeni su Genivazani* za nastanak Gestacionog dijabetesa (pro 12 polimorfizam *PPAR-Y gena*, koji utiče na nastanak GDM).

Posteljica kao vekovna enigma?

- **PRELAZAK GLUKOZE KA FETUSU**, regulisan je i preko *Progesterona*, *Humanog placentog laktogena HPL*, kao i steroida, peptida, glikoproteina, eikozonoida.

- **FETALNA ENDOKRINA FUNKCIJA**,
- **MIOMETRIJALNA AKTIVNOST**,
- **REGIONALNI PROTOK KRVI**, *regulisani su Prostaglandinima F2 alfa i E2*.
- **TRANSPORT KISEONIKA**, identično je regulisan, indirektnim efektima prostaglandina

(KORTIZOL menja placentnu steroidogenezu i sekreciju HPL. Tako se menja i razvoj dojki).

NOVI POGLED NA PLACENTU

Veličina placente, dobar je parametar je koji je dobar pokazatelj i prediktor razvoja adultnih bolesti. Natanak dijabeta tipa II i hipertenzije. Nekada je skriveni razlog IUGR placenta i njen uteroplacentni protok .

GENI IGF2 ČINE DEO PLACENTNOG „PROGRAMIRANJA“. Manja ekspresija gena dovodi do *manje placente, dok pojačana ekspresija dovodi do placentomegalije*.

Prirodno MALA placenta, ima uvećanu razmenjsku zonu na račun endokrine zone. Dovodi do ubrzanog stvaranja E16. (u njima je povećan transport metabolišućih analoga amino kiselina, koji dovode do promene placente i do ekspresije gena koji kodiraju specifični sistem transporter. Takav sistem transporter dovodi do ushodnog regulisanja transporter kroz gensku manipulaciju IGF2-H19 osovine.

PREKOMERNI rast placente, opet rezultuje smanjenim transportom kiseonika (na miševima je dokazana delecija H19).

Placenta igra centralnu ulogu u fetalnom programiranju, direktnom regulacijom ishrane fetusa i fetalnog rasta. Placenta je SENZOR za hranjive materije. Odgovorna je za TRANSPORT PROTEINA, preko svojih NOSAČA (broja, lokalzacije, afiniteta); (dokazi na miševima, dokazano 3 transporter glukoze GLUT 1, 3 i 9 različitih transporter aminokiselina). Znamo li šta UTIČE NAAKTIVNOST transporter? Dokazi animalnih modela i naša klinička praksa upućuje na efekte: hipoksije, toplotnog stresa, pre uhranjenosti ili pothranjenosti, izloženosti hormonima rasta i leptinu.

Placenta se smatra i SENZOROM RASTA, koji menja MAJČIN KOMPLARTMAN, utiče na metilacioni status placentnih gena, povećava placentni OKSIDATIVNI i NUTRITIVNI STRES i dovodi do FUNKCIONALNIH PROMENA PLACENTE.

Ishrana fetusa, potiče i od same placente. Hranjive materije za fetus, zavise i od mere u kojoj se *proizvode i koriste u samoj placenti*. Šta se dešava u stanjima NEUHRANJENOSTI TRUDNICE, ili DUŽIH EPIZODA HIPOGLIKEMIJE; Prolongirana hipoglikemija, (duže davanje većih doza insulina) u prvom trenutku navodi placentu da *čuva* glukozu. Potom se *smanjuje* upotreba glukoze, a sekundarno produkcija *laktata*. Šta se dešava u PREUHRANJENOSTI, DIJABETESU, OBESITASU, KONZUMIRANJU VISOKO ENERGETSKIH DIJETA? Nastaje insulinska rezistencija i dijabetes.

Rast i razvoj ploda, zavise i od vaskularizacije i razmenjske barijere placete. Fetalno programiranje zavisi i od VREMENA NASTANKA PLACENTNOG INSULTA. Posledica je i anemija i hipoksija ploda. Iako hipoksija postoji fiziološki u toku organogeneze, u stanjima vezanim za „*veći stepen trofoblasne hipoksije*“ , nastaje metabolička aktinost „*placentalnih mitohondrija*“, i očekuje se nastanak IUGR-a, Hipertenzije i PE, kao i dijabetesa DM. Kako i anemija utiče? U stanjima anemije,

dolazi do a) povećane fetalne angiogeneze u prvom trimestru; b) dilatacije kapilarnih sinusa; c) do istanjenja razmnske barijere. U stanjima manjih placenti i kod IUGR-a, sa negativnim ili endijastolnim protocima u trudnoći, krvni sudovi su slabo razgranati ili je istanjena razmenjska barijera. Retko se kod takvih protoka nalazi normalan obrzac stem ćelija arterija, kao kompenzacija povećane kapilarne angiogeneze i razvoja terminalnih vila.

Poremećaji placentne dovode do kardiovaskularnih bolesti. Objašnjenje počiva u *kompenzaciji* miokarda fetusa povećanjem „load“-a, kratkoročnom adaptacijom, nakon koje se *smanjuje broj kardiomiocita* i ostaje veća osetljivost na hipoksične insulte.

Nama dostupna klinička praksa, bazična medicina, kao i studije na animalnim modelima daju potvrdu kliničke prakse i pružaju dalja rešenja:

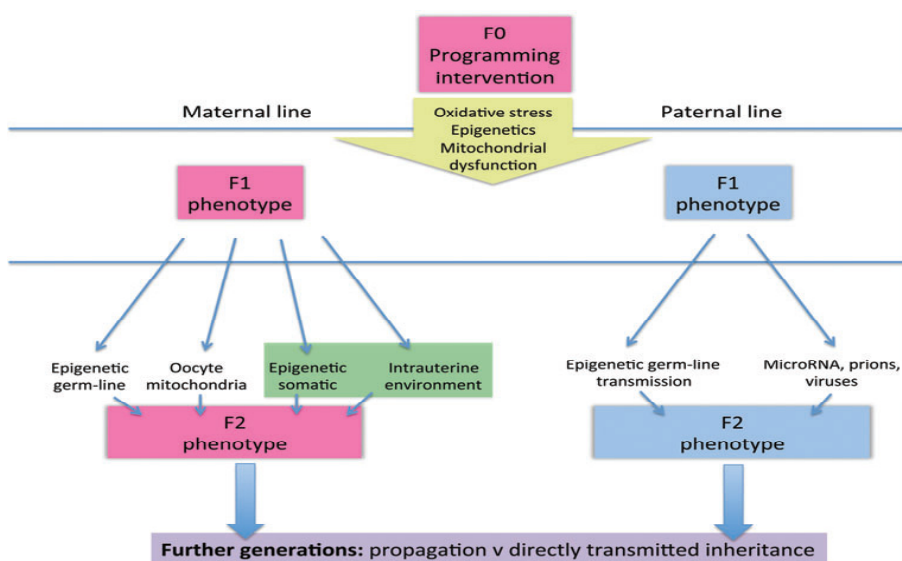
- davanjem FOLATA: povećava se placentna aktivnost „11betaHSD-2“, preko maternalnih nivoa metil donora placentnih gena. Tako se smanjuje „placentni oksidativni stres“ i „nutritski stres“.
- pod efektima „stresa“ fetusa, ili medikamentoznim davanjem glukokortikoida: aktivira se placentni enzim „11beta HSD2“. Ukoliko je njegova enzimaska snaga umanjena, povećava se izloženost fetusa glukokortikoidima, i to se odražava na rast i diferencijaciju fetalnih tkiva(10). znači „11beta HSD2“ placentne dokazan je kao faktor koji povećava „fetalnu izloženost majčinom kortizolu“, i dovodi do razvoja KARDIOVASKKULRANIH BOLESTI I HIPERTENZIJE .
- činjenica da placenta ima MOĆ, da inaktivira HORMONE kao prostaglandine (PG), kateholamine, glukokortikoide, tiroksin, počiva u postojanju „PGDH PG dehidrogenaze prostaglandina“. Taj enzim blokira aktivne prostaglandine (PG) i stvara ketoformu prostaglandina. U osnovi aktivnost tog elementa daje jedan od odgovora za nastanak prevremenog porođaja. Ukoliko je trudnica izložena gladovanju, aktivira se „prostaglandin dehidrogenaza PGDH“ pretvara *prostaglandine PG* u metabolite prostaglandina- *ketoformu prostagladnina*. Davanjem kortikosteroida u terapiji, smanjujemo aktivnost PGDH i time ostaju prirodni PG.
- Stimulisanje preuzimanja glukoze i aminokiseina na nivou trofoblasta potiče od IGF1 Insulin Growrth faktor 1. Ukoliko je on inhibiran nastaje Makrozomija fetusa i GDM gestacioni dijabetes.
- Regulisanje transporta L aminokiselina u placenti dokazano je mTPR signalnim putem enima i genetike.
- Fetalna pothranjenost dovodi kasnije do hipertenzije, dijabetes, kardiovaskularnih bolesti. Eksperimenti animalnih modela, davanja farmakoterapije (streptozotocina), dijeta (glad), hipoksija (hirurške manipulacije ligatura a uterine), dokazuju da se konstatno odvijaju: a) kvantitativne promene tkiva

(masa beta ćelija pankreasaizmenjana); b) ćelijske promena (broja mitohondrija); c) molekularne promene (izmenjena ekspresija genakoji regulišu signalne puteve insulina) (6).

MEĐUGENERACIJSKI EFEKAT

Značaj transgenetarijskog efekta ogleda se kao INTEGRALNI DEO RAZVOJA I PROGRAMIRANJA. Uslovljen je EVOLUTIVNIM mehanizmom adaptacije vrste na novu sredinu. Realno F3 generacija jer je Fo trudnoća bake, uticaj na F1 gamete majke, koja utiče na F2 fetus. Tako se prenose 2 impulsi“.

FETALNO PROGRAMIRANJE nastaje: a) Transmisija alteracijom epigenoma (somatska i germinativna ćelija, odvija se mitohondrijama kao komponentama ooplazme, kao i u b) suboptimalnoj sredini uterusa.



Neuhranjena majke, daje fetus sa IUGR, nastaju KV i metaboličke bolesti i obesitas, kao i GDM.

TRANSFENERACIJSKO PRENOŠENJE, odgovor za narodnim „nasleđivanju“ i „porodičnoj genezi“, daje odgovor i za „poreklom i razvojem patologije trudnoće ali i razvojem obolenja“

MIKROHIMERIZAM I FETALNI I MATERNALNI je deo lanca od F beskonačno do gameta Fnovorođenčeta. ime samo po sebi, odražava kompleks, koji sadrži antička reč „lav, koza, zmaj“.

FETALNI MIKROHIMERIZAM FCM, postojanje ćelija fetusa u krvi majke mogu dati POZITIVNE I NEGATIVNE EFEKTE i analizira ih TEORIJA KOOPE-RATIVNOSTI. Neko smatra da „indukuju“, dok mnogi misle da „štite“ od bolesti.

REFERENCE I

1. Williams Obstetrics, The McGraw-Hill Companies, ISBN978-0-07-149701-5
2. Gojnić M, Perović M, Pervulov M, Ljubić A. The effects of adjuvant insulin therapy among pregnant women with IGT who failed to achieve the desired glycemia levels by diet and moderate physical activity. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(10):2028-2034 (M23; IF 1,518)
3. Mitrović-Jovanović A., Dragojević-Dikić S, Zamurović M., Nikolić B., Gojnić M., Rakić S., Jovanović T. Comparison of electrolytic status (Na^+ , K^+ , Ca^+ , Mg^+) in preterm and term deliveries. *ClinExpObstet Gynecol.* 2012;39(4):479-482 (M23; IF0,379)
4. Gojnić M., Stefanović T., Perović M., Arsić B. , Garalejić E., Micić J., Maričić Z., Ratković R. Ljubić A. Prediction of fetal macrosomia with ultrasound parameters and maternal glycemic controls in gestational diabetes mellitus. *ClinExpObstet Gynecol.* 2012;39(4):512-515 (M23; IF0,379)
5. Dmitrović BK, Gojnić -Dugalić M, Balkoski GN, Dmitrović A, Soldatović I Frequency of perinatal depression in Serbia and associated risk factors. *Int J Soc Psychiatry.* 2014;60(6):528-32(M23; IF 1.098)
6. Perović M, Gojnić M, Arsić B, Pantić I, Stefanović T, Kovačević G, Kovačević M, Garalejić E, Dugalić S, Radaković J, Babić U, Isenović ER. Relationship between mid-trimester ultrasound fetal liver length measurements and gestational diabetes mellitus. *J Diabetes.* 2015;7(4):497-505 (M22; IF 2.500)
7. Savona-Ventura C, Vassallo J, Marre M, Karamanos BG; MGSD:GDM Study Group. (Gojnić M.), Hyperglycaemia in pregnancy in Mediterranean women. *ActaDiabetol.* 2012;49(6): 473-480. (M21; IF; 4,631/2=2.316)
8. Savona-Ventura C, Vassallo J, Marre M, Karamanos BG; MGSD-GDM Study Group (Gojnić M.). A composite risk assessment model to screen for gestational diabetes mellitus among Mediterranean women. *Int J Gynecol Obstet.* 2013;120(3):240-244. (M22; IF; 1.563/2=0.782)
9. Savona-Ventura C, Marre M, Vassallo J, Karamanos B; MGSD-GDM Study Group (Gojnić M.) Obstetric adiposity in the Mediterranean region. *Int J Gynecol Obstet.* 2013;122(1):80-1. (M22; IF; 1.563/2=0.782)
10. Karamanos B, Thanopoulou A, Anastasiou E, Assaad-Khalil S, Albache N, Bachaoui M, Slama CB, El Ghomari H, Jotic A, Lalic N, Lapolla A, Saab C, Marre M, Vassallo J, Savona-Ventura C; MGSD-GDM Study Group. (Gojnić M.) Relation of the Mediterranean diet with the incidence of gestational diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(1):8-13 (M22; IF; 2.989/2=1.495)
11. Gojnić Dugalić M. Fetalno programiranje, prevencija obolenja kroz perinatologiju. XVIII Međunarodni Simpozijum Udruženja ginekologa i opstetričara Srbije, Crne Gore i

- Republike Srpske (UGOSCGRS), Budva, 30.09.-01.10.2016. godine, Proceedings, 2016:101-107
12. Gojnić M: Dijabetes i trudnoća, Medicinskifakultet u Beogradu, Novo doba, Beograd. 2013, ISBN 978-86-7117-337-7 (Odlukom Većaza specijalizovanunastavu Medicinskog fakulteta, broj 17/40-40 2012. godine prihvaćenakaoudžbenikzaposlediplomskunastavu).
 13. Fall HD C. Fetal Programming and the Risk of Non-communicable Disease. *Indian J Pediatr.* 2013; 80(0 1): S13–S20.
 14. Jansson T. and Powell LT. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches. *Clinical science.* 2007: 113; 1–13.
 15. Burton GJ, Fowden AL. Review: The placenta and developmental programming: Balancing fetal nutrient demands with maternal resource allocation. *Placenta* 33, Supplement A, *Trophoblast Research.* 2012; Vol. 26.:S23eS27.
 16. Harmon KA, Gerard L, Jensen DR, 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: 2198–2204.
 17. Aiken EC, Ozanne ES. Transgenerational developmental programming. *Human Reproduction Update,* 2014; 1: 63–75.
 18. Charron JM, Vuguin MP. Lack of glucagon receptor signaling and its implications beyond glucose homeostasis. *J Endocrinol.* 2015; 224(3):R123-30.
 19. Dickinson et al. Creatine supplementation during pregnancy: summary of experimental studies suggesting a treatment to improve fetal and neonatal morbidity and reduce mortality in high-risk human pregnancy. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014; 14:150.
 20. Rijnik EC, Penning ME, Wolterbeek R, et al. Tissue microchimerism is increased during pregnancy: a human autopsy study. *Mol Hum Reprod.* 2015.
 21. American College of Obstetrician and gynecologists. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, Oct 2006: Postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol.* Oct. 2006; 108(4):1039-47.