

## ارزش تشخیصی قند پلاسمای ناشتا در غربالگری دیابت دوران بارداری

زهرا کاشی<sup>۱\*</sup>، شیوا برزویی<sup>۱</sup>، عدرا اخی<sup>۱</sup>، نرگس مسلمی زاده<sup>۱</sup>، حمیدرضا ذاکری<sup>۱</sup>، رضاعلی محمدپور تهمتن<sup>۱</sup>، رفعت بنافتی<sup>۱</sup>، لیلا شهباز نژاد<sup>۱</sup>

### چکیده

**مقدمه:** تشخیص دیابت بارداری (GDM) نه تنها از نظر پیشگیری از بیماری‌ها و اختلالات پری ناتال مهم است، بلکه بر پیامدهای طولانی مدت سلامت مادر و کودک نیز تأثیر بسزایی دارد. آزمون‌های غربالگری دیابت بارداری که هم اکنون مورد استفاده قرار می‌گیرند، وقت گیر و پرهزینه اند. لذا یافتن آزمون‌های ساده تر و ارزاتر با حساسیت و ویژگی قابل قبول، ضروری به نظر می‌رسند. هدف از انجام این مطالعه، یافتن یک نقطه مناسب از قند پلاسمای ناشتا به عنوان تست غربالگری دیابت دوران بارداری می باشد.

**روش‌ها:** در این کارآزمایی بالینی، ۲۰۰ زن باردار مراجعه کننده به درمانگاه پری ناتال بیمارستان امام خمینی ساری که حداقل یک عامل خطر ابتلا به GDM، شامل سن بیشتر یا مساوی ۲۵ سال، سابقه حاملگی پر خطر (سقط تکراری، پره‌اکلامپسی، GDM، ماکروزومی، آنومالی جنینی و مرده زایی)، نمایه توده بدنی (BMI) قبل از بارداری بیشتر یا مساوی  $25 \text{ kg/m}^2$  و سابقه دیابت ملیتوس در فامیل درجه یک داشتند، وارد مطالعه شدند. مبتلایان به دیابت پیش از بارداری، از مطالعه خارج شدند. جهت همه افراد مذکور در هفته ۲۴ تا ۲۸ بارداری، آزمون گلوکز ۵۰ گرمی درخواست شد و در صورتی که گلوکز پلاسمای یک ساعت بعد، بیشتر از  $130 \text{ mg/dl}$  بود، آزمون تحمل گلوکز خوراکی ۱۰۰ گرمی بر اساس پروتکل ADA، ۲۰۰۶ و معیارهای تشخیصی کارپنتر و کوستان انجام شد و افراد مبتلا به دیابت بارداری مشخص شدند. سپس با استفاده از منحنی ROC Receiver Operating Characteristic (ROC)، سطحی از قند پلاسمای ناشتا (FPG) که در تشخیص دیابت بارداری بالاترین حساسیت و ویژگی را دارا بود، تعیین گردید.

**یافته‌ها:** آزمون ۵۰ گرمی گلوکز در ۶۵ نفر (۳۲/۵٪) مثبت شد و از این مقدار ۵۸ نفر (میزان بازگشت ۸۹٪) جهت آزمون ۱۰۰ گرمی مراجعه کردند که ۲۰ نفر (۱۰٪) مبتلا به GDM تشخیص داده شدند. با استفاده از منحنی ROC با سطح زیر منحنی ۰/۸۵۳، سطح قند خون ناشتای  $91/5 \text{ mg/dl}$ ، بهترین حساسیت و ویژگی (به ترتیب ۸۰٪ و ۹۲٪) را در تشخیص دیابت بارداری، دارا بود.

**نتیجه‌گیری:** سطح قند خون ناشتای  $\geq 91/5 \text{ mg/dl}$  حساسیت و ویژگی مناسبی برای تشخیص دیابت بارداری دارد لذا با توجه به ساده تر و ارزاتر بودن آن نسبت به آزمون ۵۰ گرمی، به عنوان روش غربالگری دیابت بارداری توصیه می‌گردد.

**واژگان کلیدی:** قند خون ناشتا، دیابت بارداری، آزمون ۵۰ گرمی تحمل گلوکز

۱- بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲- مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\* **نشانی:** مازندران، ساری، بیمارستان امام خمینی (ره)، تلفن: ۰۹۱۱۱۵۱۰۳۶۹، نمابر: ۰۱۵۱-۲۲۶۴۰۳۷؛ پست الکترونیک: kashi-zahra@yahoo.com

## مقدمه

ندانسته‌اند [۱۳]. با توجه به این که این بررسی تا بحال در زنان ایرانی انجام نشده است، این مطالعه با هدف تعیین یک نقطه برش از قند پلاسمای ناشتا (FPG) با حساسیت و ویژگی مناسب به‌عنوان روش ساده و ارزان جهت غربالگری GDM انجام شد.

## روش‌ها

در این کارآزمایی بالینی، جامعه مورد مطالعه زنان باردار مراجعه کننده به درمانگاه مراقبت های بالینی قبل از زایمان بیمارستان امام خمینی ساری که حداقل یک عامل خطر دیابت بارداری شامل: سن بیشتر یا مساوی ۲۵ سال، سابقه حاملگی پرخطر (سقط تکراری: بیش از ۲ بار سقط، پره اکلامپسی، GDM، ماکروزومی: نوزاد سنگین تر از ۴ کیلوگرم، آنومالی جنینی و مرده زایی)، نمایه توده بدنی (BMI) قبل از بارداری بیشتر یا مساوی  $25 \text{ kg/m}^2$  و سابقه دیابت ملیتوس در فامیل درجه یک داشتند، بود [۳]. مبتلایان به دیابت قبل از بارداری از مطالعه خارج شدند. پاریته و گراویته آنها نیز ثبت شد. در هفته ۲۸-۲۴ بارداری بدون توجه به وضعیت ناشتایی به زنان مورد مطالعه ۵۰ گرم گلوکز خوراکی پس از حل در آب تجویز شده و یک ساعت بعد گلوکز پلازما اندازه‌گیری گردید. در صورتی که گلوکز پلازما  $\geq 130 \text{ mg/dl}$  بود، آزمون OGTT ۱۰۰ گرمی سه ساعته مطابق پروتکل ADA ۲۰۰۶ و معیارهای

دیابت حاملگی (GDM) به عدم تحمل گلوکز که اولین بار طی بارداری تشخیص داده شود، اطلاق می‌گردد [۱-۳] و شیوع آن بر اساس جمعیت مورد مطالعه از ۱ تا ۱۴ درصد متغیر است [۲، ۱]. این اختلال شایع متابولیک در بارداری با بسیاری از عوارض مادری و جنینی همراه است. به همین دلیل تشخیص و درمان GDM بسیار حائز اهمیت می‌باشد [۹-۴]. برای اثبات GDM، ابتدا ۵۰ گرم گلوکز خوراکی به فرد تجویز شده و اگر گلوکز پلاسمای یک ساعت بعد بالای  $130 \text{ mg/dl}$  بود، آزمون تحمل گلوکز ۱۰۰ گرمی و اندازه‌گیری گلوکز پلازما در وضعیت ناشتا ۱، ۲ و ۳ ساعت بعد از تجویز ۱۰۰ گرم گلوکز خوراکی انجام می‌شود [۳].

با توجه به هزینه بالا و عدم تحمل مصرف پودر گلوکز بویژه در زمان بارداری، جهت یافتن روش ساده تر و ارزانتر جهت غربالگری دیابت در این دوران، مطالعات زیادی انجام شده است. برخی از مطالعات استفاده از قند پلاسمای ناشتا (FPG) را جهت غربالگری مناسب دانسته‌اند و سطحی از آن که حساسیت و ویژگی مناسبی برای تشخیص GDM دارد را مشخص کرده‌اند [۱۰-۱۲] و اعداد متفاوتی گزارش شده است که این اختلاف به تفاوت نژادی و روش تشخیص دیابت بارداری نسبت داده شده است. برخی مطالعات نیز استفاده از قند خون ناشتا را مفید

جدول ۱- معیارهای تشخیصی WHO و ADA برای GDM

WHO	ADA	ADA	قند پلازما (mg/dl)
۷۵ g-OGTT	۷۵ g-OGTT	۱۰۰g-OGTT	
۱۲۶	۹۵	۹۵	ناشتا
-	۱۸۰	۱۸۰	یک ساعت بعد
۱۴۰	۱۵۵	۱۵۵	دو ساعت بعد
-	-	۱۴۰	سه ساعت بعد

\* در معیار ADA (American Diabetes Association) وجود دو یا بیشتر از مقادیر ذکر شده از تست ۱۰۰ یا ۷۵ گرم تحمل گلوکز در تشخیص GDM الزامیست. در معیار WHO یکی از دو معیار ناشتا یا دو ساعت بعد، برابر یا بیشتر از ارقام ذکر شده برابر با تشخیص GDM است.

یک ساعت بیشتر از  $130 \text{ mg/dl}$  که ۵۸ نفر از آنها برای انجام آزمون تحمل گلوکز خوراکی  $100$  گرمی مراجعه کردند (میزان بازگشت  $0.89$ ) و  $20$  نفر از آنها طبق پروتکل ADA، مبتلا به دیابت بارداری (GDM) شناخته شدند. بنابراین میزان بروز GDM در جامعه مورد مطالعه،  $10\%$  بود. مشخصات کلی مادران باردار شرکت کننده در مطالعه در جدول ۲ آورده شده است. زنان مبتلا به GDM بطور معناداری مسن تر و دارای نمایه توده بدنی (BMI) بیشتری نسبت به افراد سالم بودند. همچنین پاریتی و گراویتی بین دو گروه مبتلا به GDM و افراد سالم تفاوتی معنادار داشت. بین گروه مبتلا به GDM و سالم، تفاوت معناداری از نظر سابقه خانوادگی ابتلا به دیابت و سابقه حاملگی پر خطر وجود نداشت. جهت بررسی ارزش قند پلاسمای ناشتا در تشخیص GDM، از منحنی ROC استفاده شد که با حد اطمینان  $0.95$ ، سطح زیر منحنی  $0.85$  با فاصله اطمینان بین  $0.73$  تا  $0.97$  بدست آمد. میزان قند خون ناشتای  $91/5 \text{ mg/dl}$  بیشترین حساسیت و ویژگی را دارا بود (حساسیتی معادل  $0.80$  و ویژگی  $0.92$ ) (شکل ۱). میزان حساسیت از قند خون ناشتای  $84/5 \text{ mg/dl}$  تا  $91/5$  ثابت بود ( $0.80$ ) اما ویژگی آن از  $0.69$  تا  $0.92$  متغیر بود. حساسیت قند پلاسمای ناشتای  $71 \text{ mg/dl}$ ،  $0.100$  و ویژگی آن  $0.8$ ، در حالی که قند پلاسمای  $122 \text{ mg/dl}$ ، ویژگی  $0.100$  و حساسیت  $0.15$  داشت. قند پلاسمای ناشتای  $91/5 \text{ mg/dl}$ ، قدرت پیشگویی کنندگی مثبت  $0.84$  و پیشگویی کنندگی منفی  $0.89$  داشت.

تشخیصی کارپتر و کوستان انجام شد [۳] (جدول ۱). لازم به ذکر است که حساسیت آزمون  $50$  گرمی گلوکز در سطح پلاسمای  $130 \text{ mg/dl}$  نزدیک  $0.90$  بوده [۳] و لذا عدم انجام آزمون  $100$  گرمی برای افرادی که مقادیر کمتر از آن دارند را، توجیه می کند. با توجه به سطح زیر منحنی Receiver Operating Characteristic (ROC)  $0.77$ ، خطای معیار  $0.05$ ، حجم نمونه  $200$  نفر انتخاب شد تا به صورت تخمینی  $20$  زن مبتلا به دیابت بارداری و  $180$  زن باردار سالم با روش متوالی و مبتنی بر دسترس (نمونه گیری آسان) وارد مطالعه شوند. آزمایش های گلوکز پلاسمای با روش گلوکز اکسیداز و با استفاده از دستگاه کوباس میرا ساخت سوئیس در آزمایشگاه بیمارستان امام خمینی (ره) ساری و با کیت پارس آزمون توسط یک تکنیسین مجرب اندازه گیری شد. اطلاعات بدست آمده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۱ و رسم ویژگی های منحنی عمل گیرنده منحنی (ROC)، جهت بررسی حساسیت و ویژگی گلوکز پلاسمای ناشتا (FPG)، تجزیه و تحلیل شدند. مقایسه عوامل خطر بین گروه سالم و GDM با استفاده از آزمون آماری کای دو و مقایسه میانگین ها با آزمون  $t$  انجام شد و  $P < 0.05$  معنی دار تلقی گردید.

## یافته ها

از میان  $200$  زن باردار شرکت کننده در مطالعه، آزمون  $50$  گرمی گلوکز در  $65$  نفر ( $0.32/5$ ) مثبت شد (قند پلاسمای

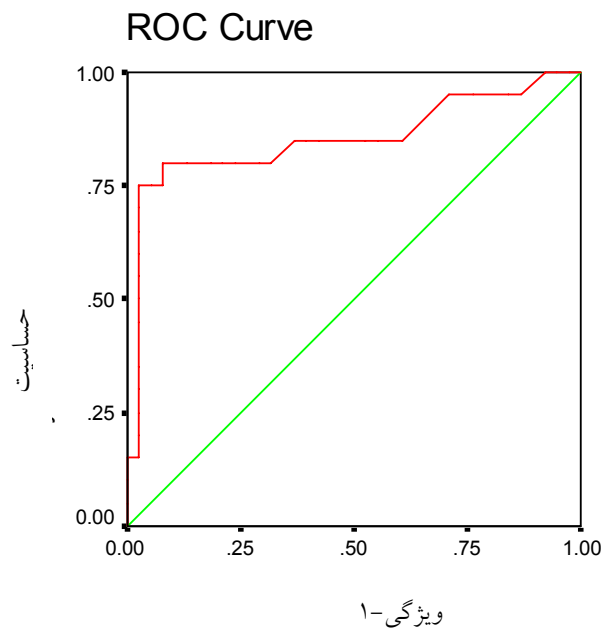
جدول ۲- میانگین سن، وزن، قد، پاریته، گراویتی و نمایه توده بدنی (BMI) در افراد شرکت کننده در مطالعه به طور

### کلی، زنان سالم و مبتلایان به GDM

متغیر	کل افراد	زنان سالم	زنان مبتلا به GDM
سن (سال)	$27/89 \pm 5/19$	$27/50 \pm 5/19$	$31/35 \pm 3/80$
پاریته (نفر)	$0/51 \pm 0/72$	$0/45 \pm 0/67$	$1 \pm 0/97$
گراویتی (نفر)	$1/68 \pm 0/91$	$1/62 \pm 0/87$	$2/25 \pm 1/07$
اندکس توده بدن ( $\text{kg/m}^2$ )	$29/63 \pm 4/49$	$26/38 \pm 4/36$	$28/87 \pm 5/09$

\* در همه موارد مقایسه میان زنان سالم و مبتلا به GDM از نظر آماری معنی دار بود ( $P < 0.05$ )

† مقادیر  $\pm$  نشانگر میانگین  $\pm$  انحراف معیار هستند



شکل ۱- سطح زیر منحنی ROC برای توانایی FPG در تشخیص GDM در مدت زمان انجام تست GTT ۱۰۰ گرمی (برابر ۰/۸۵ با فاصله اطمینان ۹۵٪ بین ۰/۷۲ تا ۰/۹۷)

مشابه مطالعه ما می باشد که می تواند به علت تشابه جامعه آماری (هر دو مطالعه شامل زنان باردار با عامل خطر GDM) باشد.

جهت انتخاب یک سطح از گلوکز پلاسمای ناشتا که حساسیت و ویژگی مناسبی جهت شناسایی و تشخیص GDM داشته باشد، از منحنی ROC و جدول حساسیت و ویژگی استفاده شد. یک تست مناسب با حساسیت و ویژگی ۱۰۰٪ سطح زیر منحنی برابر ۱ دارد و تستی که ارزش تشخیصی ندارد سطح زیر منحنی برابر ۰/۵ دارد. سطح زیر منحنی قند پلاسمای ناشتا ۰/۸۵۳ می باشد که مقدار قابل قبولی است. در مطالعه perucchini و همکاران (۱۰)، منحنی ROC قند خون ناشتا در مقایسه با OGTT ۱۰۰ گرمی به عنوان روش استاندارد، سطح زیر منحنی ROC، ۰/۸۹۷ بدست آمد که بسیار نزدیک به مطالعه ماست. در حالی که در مطالعه Aguiar و همکاران [۱۲] سطح زیر منحنی FBG را براساس گلوکز پلاسمای ۱ و ۲ ساعت، ۳ و ۳ ساعت و ۲ و ۳ ساعت محاسبه گردید که به ترتیب ۰/۷۷۴، ۰/۷۴۹ و ۰/۷۶۸ بود. آنها مشخص نکردند

جهت بررسی حساسیت و ویژگی گلوکز پلاسمای یک، دو و سه ساعته در غربالگری دیابت بارداری، منحنی ROC رسم شد. سطح زیر منحنی آنها به ترتیب ۰/۸۷، ۰/۸۹ و ۰/۶۸ بود. بهترین حساسیت و ویژگی گلوکز پلاسمای یک ساعته در مقدار پلاسمای ۱۷۲ mg/dl بود (به ترتیب ۰/۸۵ و ۰/۷۹) سطح گلوکز پلاسمای یک ساعته ۱۸۰ mg/dl (مطابق توصیه ADA)، دارای حساسیت ۰/۷۰ و ویژگی ۰/۸۹/۵ بود. حساسیت و ویژگی گلوکز پلاسمای دو ساعته مطابق پروتکل (۱۵۵ mg/dl) ۰/۷۵ و ۰/۹۷/۴ بود، در حالی که بهترین حساسیت و ویژگی آن در سطح پلاسمایی ۱۴۶/۵ mg/dl به ترتیب ۰/۸۰ و ۰/۷۹ بود.

بحث: میزان بروز GDM در جامعه مورد مطالعه ما که حداقل یک عامل خطر برای GDM داشتند، ۱۰٪ بوده است. این میزان در مطالعات مختلف بر اساس جامعه مورد مطالعه، نژاد و روش تشخیصی متفاوت است [۲، ۱]. در مطالعه Aguiar و همکاران [۱۲]، میزان بروز GDM در زنان برزیلی با حداقل یک عامل خطر ۹/۶٪ و در مطالعه perucchini [۱۰] ۱۰٪ گزارش شده است. این میزان بسیار

mg/dl, FPG. مناسب ترین نقطه برش Agarwal [۱۳]، ۸۴/۶ بود که حساسیت ۷۸٪ با ویژگی پایین (۰/۳۲/۲) داشت که علت آن نداشتن سطح زیرمنحنی مناسب جهت قند خون ناشتا در این مطالعه بود.

گلوکز پلاسمای ناشتای  $\geq 91/5$  mg/dl حساسیت و ویژگی مناسبی برای تشخیص GDM دارد لذا با توجه به ساده تر و ارزاتر بودن آن نسبت به آزمون ۵۰ گرمی، به عنوان روش غربالگری دیابت بارداری به ویژه در کشورهای جهان سوم توصیه می‌گردد.

نتایج این مطالعه ضرورت بازنگری آزمون‌های غربالگری دیابت بارداری را در جامعه زنان پرخطر ایرانی نشان می‌دهد و با توجه به سطح زیر منحنی گلوکز پلاسمای سه ساعته در مطالعه ما (۰/۶۸)، به نظر می‌رسد گلوکز پلاسمای ساعت سوم در تشخیص بیماری مناسب نباشد و شاید بتوان از انجام آن خودداری کرده و از تحمیل هزینه و وقت بیشتر پیشگیری نمود. از ایرادات مطالعه ما تعداد نمونه کم و بررسی نکردن پیامدهای مادری و نوزادی بیماران بود چرا که بررسی حساسیت و ویژگی آزمون های ذکر شده در کنار بررسی پیامدهای بعدی زایمانی و نوزادی و با تعداد نمونه های بیشتر، می‌تواند نتایج قویتر و مطمئن تری در مورد این روش‌ها ارائه دهد.

### سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله، مراتب سپاسگزاری خویش را از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران به خاطر تصویب و حمایت مالی این مطالعه و سرکار خانم دکتر نیلوفر معتمد که در طراحی اولیه مطالعه یاریگر ما بودند، اعلام می‌دارند.

که چرا علاوه بر این، سطح زیر منحنی FPG را بر اساس پروتکل کامل ADA را رسم نکرده‌اند. Agarwal و همکاران [۱۳] نیز با هدف مشابهی به بررسی ارزش تشخیصی گلوکز پلاسمای ناشتا در تشخیص GDM بر اساس تست تحمل گلوکز خوراکی ۷۵ گرمی یک مرحله‌ای پرداختند. جامعه مورد مطالعه آنان، تمامی زنان باردار شرکت کننده در یک برنامه غربالگری ملی امارات متحده عربی بود و سطح زیر منحنی FPG ۰/۶۳۹ بدست آمد که غیرقابل قبول بود. در مطالعه Agarwal تشخیص دیابت بر اساس معیار WHO (قند ناشتای بالاتر مساوی ۱۲۶ یا قند دوساعت پس از مصرف ۷۵ گرم گلوکز بالاتر یا مساوی ۱۴۰ mg/dl) داده شده است که نسبت به تست ۱۰۰ گرم سه ساعته، تشخیص GDM بر روی افراد بیشتری گذاشته می‌شود و لذا نتایج متفاوتی بدست می‌آید. از نظر نقطه برش FPG با حساسیت و ویژگی مناسب، در مطالعه perucchini [۱۰]، برای تمام زنان باردار، ۸۶ mg/dl، حساسیت ۸۱٪ و ویژگی ۷۶٪، در مطالعه Aguiar [۱۲]، ۹۳/۵ mg/dl با حساسیت ۸۱٪ و ویژگی ۷۴٪ و در مطالعه ما ۹۱/۵ mg/dl با حساسیت ۸۰٪ و ویژگی ۹۲٪ بوده است. در مطالعه ما، در صورتی که از آستانه ۷۶/۵ mg/dl استفاده شود، حساسیت آزمون به ۱۰۰٪ می‌رسد اما ویژگی به ۲۱/۴٪ کاهش می‌یابد. در حالی که آستانه FPG در مطالعه perucchini برای دستیابی به حساسیت ۱۰۰٪، ۷۹ mg/dl بود.

در مطالعه ای که توسط Schrader [۹] انجام شد و ارتباط بین قند خون ناشتا و سرنوشت بارداری بررسی شد، قند خون ناشتای ۹۰ mg/dl به عنوان نقطه مناسب مطرح شد. تفاوت عدد بدست آمده در مطالعه perucchini با مطالعات دیگر می‌تواند ناشی از وجود نژادهای مختلف با وجود تعداد نمونه بیشتر در این مطالعه باشد. در مطالعه

### مآخذ

1. Rey E. Screening for gestational diabetes mellitus. *BMJ*. 1999; 319: 798-9.
2. Expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(Suppl 1): S20.
3. American diabetes association: Gestational Diabetes Mellitus (Position statement). *Diabetes care* 2006; 29 (Suppl 1): S46-S48.

4. Metzger BE, Coustan DM. Organization committee: Summary and recommendations of the fourth International Workshop- Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes care* 1998; 21 (Suppl 2): B161- B167.
5. Saydah SH, Chondra A, Eberhardt MS. Pregnancy experience among women with and without gestational diabetes in the U.S. 1995 national survey of family growth. *Diabetes Care* 2005; 28: 1035-1040.
6. Odar E, Wandabwa J, Kiondo P. Maternal and fetal outcome of gestational diabetes mellitus in Mulago hospital, Uganda. *Afr Health Sci* 2004; 4: 9-16.
7. یاسایی فخرالملوک، بهین آیین فرناز. بررسی پیامد حاملگی در بیماران حامله دیابتی مراجعه کننده به بیمارستان طالقانی ۸-۱۳۷۴، فصلنامه علمی پژوهنده ایران ۱۳۸۱؛ ۷(۲۹): ۳-۲۵۱.
8. حسین نژاد آرش، لاریجانی باقر. همراهی اختلالات فشارخون با دیابت بارداری. مجله دیابت و لیپید ایران ۱۳۸۱؛ ۱(۲): ۱۶۴-۱۵۹.
9. Schrader HM; Jovanovic-Peterson L; Bevier WC; Peterson CM. Fasting plasma glucose and glycosylated plasma protein at 24 to 28 weeks of gestation predict macrosomia in the general obstetric population. *Am J Perinatol* 1995 ;12: 247-51.
10. Perucchini D, Fischer U, Spinass GA, Huch R, Huch A, Lehman R. Using fasting plasma glucose concentrations to screen for diabetes mellitus: prospective population based study. *BMJ* 1999; 319: 812- 815.
11. Reichelt AJ, SpichlerER, Branchtein L, Nucci LB, Franco LJ, Schmidt MI. Fasting plasma glucose is a useful test for the detection of gestational diabetes: Brazilian study of gestational diabetes(EBDG) working group. *Diabetes care* 1998; 21: 1246-1249.
12. 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: 954-955.
13. Agarwal MM. Dhath GS, Punnose J, Koster G. Gestational diabetes in a high risk populations: using the fasting plasma glucose to simplify the diagnostic algorithem. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 ; 120: 39- 44.