

# Prevenција gestacijskog dijabetesa melitusa

---

**Kokan, Ivana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:459898>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-21**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Ivana Kokan**

**Prevenција gestacijskog dijabetesa melitusa**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za perinatalnu medicinu Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Josipa Jurasca i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020/2021.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

ACOG – *engl.* The American College of Obstetricians and Gynecologists – Američko društvo opstetričara i ginekologa

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

AHEI – *engl.* The Alternate Healthy Eating Indeks – AHEI dijeta

BMI – *engl.* body mass index – indeks tjelesne mase

DASH – *engl.* Dietary Approaches to Stop Hypertension – DASH dijeta

DM2 – dijabetes melitus tipa 2

GDM – gestacijski dijabetes melitus

GUK – glukoza u krvi

GUP – glukoza u plazmi

HAPO – *engl.* Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome

IADPSG – *engl.* International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

IL-6 – interleukin 6

IR – inzulinska rezistencija

oGTT – *engl.* oral glucose tolerance test; oralni test opterećenja glukozom

PCOS – *engl.* polycystic ovary syndrome – sindrom policističnih jajnika

TNF- $\alpha$  – *engl.* tumor necrosis factor  $\alpha$  – faktor tumorske nekroze  $\alpha$

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. GESTACIJSKI DIJABETES MELLITUS.....	1
1.1.1. DEFINICIJA, RIZIČNI ČIMBENICI I POSLJEDICE .....	1
1.1.2. PATOFIZIOLOGIJA.....	3
1.1.3. DIJAGNOSTIKA .....	4
1.1.4. LIJEČENJE.....	6
2.PREVENCIJA.....	7
2.1. STRATEGIJE.....	7
2.2. PREHRANA I SUPLEMENTACIJA .....	8
2.2.1. PREHRANA .....	8
2.2.2. INOZITOL.....	9
2.2.3. VITAMIN D .....	10
2.2.4. PROBIOTICI .....	11
2.2.5. POLINEZASIĆENE MASNE KISELINE.....	11
2.3. TJELOVJEŽBA.....	13
2.4 KOMBINACIJA STRATEGIJA.....	15
3. ZAKLJUČAK .....	16
4. ZAHVALE.....	17
5. LITERATURA.....	18
6. ŽIVOTOPIS .....	26

Sažetak

## Prevenција gestacijskog dijabetesa mellitusa

Ivana Kokan

Gestacijski dijabetes melitus definiran je kao dijabetes s početkom ili prepoznavanjem u trudnoći. Jedan od najvažnijih čimbenika rizika je ženina pretilost. Osim perinatalnih i komplikacija u trudnoći, povezuje se s dugoročnim komplikacijama u metabolizmu majke i djeteta. Prevalencija gestacijskog dijabetesa se povećava. Postoje različite teorije njegove patofiziologije: nemogućnost beta stanica da adekvatno odgovore na potrebe za inzulinom; stanje kronične, odnosno „tihe“ upale i genski čimbenici. Dijagnoza se postavlja na temelju razine glukoze u plazmi natašte i oGTT-a. Liječenje se sastoji od nefarmakoloških metoda promjene životnog stila, odnosno uvođenja zdrave prehrane i tjeleježbe u svakodnevni život. Ako unatoč tomu nezadovoljavajuća razina glukoze u krvi perzistira, uvodi se farmakološko liječenje. Mogući oblici prevencije uključuju promjenu prehrane, vježbanje, uzimanje suplemenata i kombinaciju navedenih postupaka. Važno je što ranije u trudnoći započeti s navedenim postupcima i pridržavati ih se. Prehrana s ciljem prevencije gestacijskog dijabetesa trebala bi se temeljiti na namirnicama niskog glikemijskog indeksa, a dobar model poželjne prehrane je mediteranski. Jedan od suplemenata koji bi mogao imati značajnu ulogu u prevenciji je mioinozitol, za koji je zasad pokazano da smanjuje incidenciju gestacijskog dijabetesa, ali potrebne su daljnje studije. Istraživanja o ostalim suplementima, kao što su to probiotici, vitamin D i polinezasićene masne kiseline i dalje su oskudna i oprečnih rezultata. Tjeleježba predstavlja višestruko dokazanu metodu prevencije, čiji učinak novija istraživanja pokušavaju kvantificirati. Potrebno je više istraživanja pojedinih i kombiniranih metoda prevencije u području gestacijskog dijabetesa melitusa.

Ključne riječi: gestacijski dijabetes melitus, prevencija, prehrana, tjeleježba, suplementi

## Summary

### Prevention of gestational diabetes mellitus

Ivana Kokan

Gestational diabetes mellitus is defined as diabetes with onset or recognition during pregnancy. One of the major risk factors is woman's obesity. Apart from perinatal and complications in pregnancy, it is associated with long-term complications in maternal and child metabolism. The prevalence of gestational diabetes is increasing. There are different theories about its pathophysiology: the inability of beta cells to respond to insulin needs adequately, it is associated with chronic, „silent“ inflammation and genetic factors also play a role. Diagnosis is based on fasting glucose in plasma levels and OGTT. The therapy consists of non-pharmacological methods of lifestyle change, implementing a healthy diet, and exercise in everyday life. If unsatisfactory blood glucose levels persist, pharmacological therapy is introduced. Possible forms of prevention include dietary changes, exercise, taking supplements and a combination of these procedures. It is important to start these procedures as soon as possible during pregnancy and adhere to them. The diet aimed at preventing gestational diabetes should be based on low glycemic index foods and the Mediterranean diet as a good model of desirable diet. One of the supplements that could play a significant role in prevention is myoinositol which has been shown to reduce the incidence of gestational diabetes, but further studies are needed. The research on other supplements, such as probiotics, vitamin D, and polyunsaturated fatty acids, is still scarce and contradictory. Exercise is a multi-proven method of prevention whose effect has been recently researched. In the field of gestational diabetes prevention, more research is needed on individual and combined prevention methods.

Key words: gestational diabetes mellitus, prevention, diet, exercise, supplement

## 1. UVOD

### 1.1. GESTACIJSKI DIJABETES MELLITUS

#### 1.1.1. DEFINICIJA, RIZIČNI ČIMBENICI I POSLJEDICE

Gestacijski dijabetes melitus označava dijabetes koji se prepozna ili započne tijekom trudnoće, a nakon završetka trudnoće iziskuje reevaluaciju zdravstvenog stanja pacijentice (1).

GDM je značajan uzrok maternalnih i perinatalnih komplikacija, koje uključuju povećanu učestalost velike mase za gestacijsku dob, distocije ramena (2), indukcije porođaja, preranog porođaja, carskog reza, eklampsije, preeklampsije, makrosomije, respiratornog distresa, porođajne ozljede i srčanih malformacija u novorođenčeta (3). Dugotrajne posljedice GDM-a očituju se kao povećan rizik za razvoj metaboličkog sindroma i DM2 u majke (4), a u njihove djece dolazi do rizika za razvoj pretilosti i poremećenog metabolizma glukoze (5).

Koristeći kriterije International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group (IADPSG) za dijagnozu gestacijskog dijabetesa melitusa, referentni centri koji su sudjelovali u HAPO opservacijskoj studiji pokazali su različite prevalencije dijabetesa s najmanjom prevalencijom u Beershebi u Izraelu, koja je iznosila 9,3% te najvećom u Bellfloweru u Kaliforniji, koja je iznosila 25.5% (6). Prosječna prevalencija GDM-a u sveukupno šesnaest uključenih referentnih centara iznosila je 17,8% (6). Karakteristika prevalencije GDM-a je njezino povećanje što je ujedno i jedan od razloga za povećanu pozornost (7).

Rizični čimbenici GDM-a poklapaju se s rizičnim čimbenicima za DM2, a etablirani rizični čimbenik je prekomjerna tjelesna masa i pretilost (8). Prema rezultatima metaanalize iz 2009. godine, za svaki 1 kg/m<sup>2</sup> povećanja BMI-a prevalencija GDM-a se povećava za 0,92% (9). Uz pretilost, najčešći maternalni faktori rizika za GDM su: visoka životna dob i porast tjelesne mase u trudnoći; obiteljska anamneza dijabetesa; prethodni porođaj makrosomnog



djeteta i multiparitet (10). Disglicemija, odnosno skup poremećaja u koje se ubrajaju poremećaj razine glukoze natašte, tolerancije glukoze i DM2, izravno je povezana s većom pojavnosti GDM-a (11). Rezultati relativno nedavne metaanalize ukazuju i na veću pojavnost GDM-a i cijelog niza komplikacija u pacijentica s PCOS-om, poremećaj u kojem je također prisutna IR (12).

### 1.1.2. PATOFIZIOLOGIJA

Trudnoća ima dijabetogeni učinak zbog djelovanja steroidnih i proteinskih hormona suprotnih inzulinu, koje nakon 20. tjedna trudnoće luči placenta (placenta ima veliku endokrinu ulogu u trudnoći) (13). Tijekom trudnoće dolazi do univerzalnog ukupnog smanjenja osjetljivosti na inzulin koje iznosi 50-60% (14). U ranoj trudnoći može doći do povećane ili smanjene osjetljivosti na inzulin, ali kasnije u trudnoći dolazi do jasno izražene smanjene osjetljivosti na inzulin i u zdravih žena (14). Kao i u ostalim hiperglikemijskim poremećajima, i u GDM-u postoji nesrazmjer između sekrecije i potrebe za inzulinom (15), a GDM se javlja kao nastavak smanjene osjetljivosti na inzulin koja je egzistirala i prije trudnoće (14). Nakon završetka trudnoće, žene s GDM-om i dalje pokazuju inzulinsku rezistenciju i disfunkciju beta stanica gušterače (16).

Genski čimbenici imaju ulogu u patogenezi GDM-a te je u nizu studija utvrđeno preklapanje gena važnih za patogenezu GDM-a i DM2 (17, 18).

GDM je možebitno povezan sa stanjem niske, kronične upalne aktivnosti koju nalazimo i u pretilih žena, premda različite studije ne pokazuju uvijek jednaku povezanost određenih citokina s GDM-om, što daje prostora za daljnja istraživanja (19). Jedan od često spominjanih citokina u patogenezi GDM-a je TNF- $\alpha$  koji, osim što je proupalni citokin, ujedno je i adipokin čije visoke razine, prema rezultatima nekih studija, u pretilih žena mogu inducirati inzulinsku rezistenciju (20). Osim TNF- $\alpha$ , u GDM-u nađene su visoke razine i proupalnog IL-6 citokina (21). U žena s GDM-om i visokim metaboličkim rizikom uz visoke razine IL-6 i TNF- $\alpha$  uočene su i niske razine adipocitokina adiponektina te visoke razine leptina (22).

### 1.1.3. DIJAGNOSTIKA

U dijagnostici GDM-a postoji više pristupa, odnosno ne postoji internacionalni kriterij dijagnostike GDM-a.

Preporuke ADA-e govore o nužnosti testiranja žena koje nemaju prethodno postavljenu dijagnozu dijabetesa između 24. i 28. tjedna gestacije. Žene s GDM-om u osobnoj anamnezi te prisutnim predijabetesom trebale bi uvesti značajne promjene u životnom stilu i/ili početi uzimati metformin kako bi spriječile dijabetes (23). Isto tako, preporučuje se utvrditi postojanje predijabetesa ili dijabetesa pri prvom prenatalnom posjetu u žena s rizičnim čimbenicima, a u trudnica s GDM-om potrebno je napraviti oGTT sa 75 g glukoze četiri do dvanaest tjedana postpartalno i testirati ih svake tri godine za predijabetes i dijabetes do kraja života (23).

Prema ADA-i dijagnoza GDM-a može biti postavljena koristeći dvije strategije; „one-step“ i „two-step“ (23). „One-step“ strategija temelji se na IADPSG dijagnostičkim kriterijima, a prema rezultatima HAPO multinacionalne kohortne studije na više od 24 000 žena između 24. i 28. tjedna gestacije. Prema „one-step“ strategiji, mjeri se razina GUP-a natašte, zatim se izvodi oGTT i potom mjeri razina glukoze u plazmi nakon jednog i dva sata. Granične vrijednosti za GUP jesu 5,1 mmol/L za vrijednosti natašte, 10,0 mmol/L nakon jednog i 8,5 mmol/L za glukozu nakon dva sata. „Two-step“ pristup predstavlja stariji pristup, temelji se na Carpenterovoj i Coustanovoj interpretaciji O'Sullivanova rada, u kojem je, za razliku od „one-step“ pristupa potrebno imati barem dva abnormalna nalaza GUP-a za dijagnozu GDM-a. Dijagnostički postupak kreće s opterećenjem glukozom od 50 grama i ako je nalaz GUP-a nakon prvog sata abnormalan, odnosno viši od 7,2 mmol/L, 7,5 mmol/L i 7,8 mmol/L, nastavlja se s oGTT-om. OGTT se, za razliku od prethodno opisanog postupka, izvodi natašte, a abnormalnim vrijednostima smatraju se razine GUP-a više od 5,3 mmol/L natašte, 10

mmol/L jedan sat nakon opterećenja glukozom, 8,6 mmol/L dva sata nakon i 7,8 mmol/L tri sata od opterećenja. Prema ADA-i, preferenca za dijagnostiku GDM-a je opisani „one-step“ pristup zbog većeg obuhvata žena s abnormalnošću GUP-a (23).

#### 1.1.4. LIJEČENJE

Liječenje žena s GDM-om smanjuje učestalost već spomenutih brojnih komplikacija i nepovoljnih ishoda te je pokazano da ono smanjuje učestalost perinatalne smrtnosti, makrosomije, distocije fetalnih ramena i frakture kostiju, kljenuti živaca (24).

Liječenje GDM-a uglavnom se zasniva na dijeti, praćenju GUK-a i tjelesnoj aktivnosti, a ukoliko time nisu postignute zadovoljavajuće razine GUK-a, prelazi se na farmakoterapiju (25).

Prehrana žena s GDM-om trebala bi se temeljiti na hrani s niskim GI (26). ADA smjernice navode nužnost procjene prehrane i donošenja plana prehrane u skladu s preporučenim dnevnim unosom tvari, koji se za trudnice sastoji od 175 grama ugljikohidrata, 71 grama proteina i 28 grama vlakana (27).

Aerobna ili vježba s otporom najmanje tri puta tjedno pomaže kontroli GUK-a, glikiranog hemoglobina i glukoze natašte (28).

Ako navedene mjere ne održavaju razinu GUK-a zadovoljavajućom, kreće se s farmakološkom terapijom. Prema ACOG i ADA smjernicama, inzulin je prva linija terapije, nakon kojeg slijede oralni antidijabetici (29, 27). ADA smjernice navode da su, u slučaju nezadovoljavajuće terapije inzulinom, oralni antidijabetici izbora isključivo metformin i gliburid, jer za druge antidijabetike nedostaje studija o dugoročnim posljedicama (27).

## 2.PREVENCIJA

### 2.1. STRATEGIJE

S obzirom na velik broj kratkoročnih i dugoročnih posljedica GDM-a, njegova prevencija predstavlja velik predmet interesa. Tako su, primjerice, u randomiziranom kliničkom istraživanju u Finskoj (30), žene s  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  i/ili GDM-om u prethodnoj trudnoći prije 20. tjedna gestacije podijeljene u kontrolnu i ispitivanu skupinu, a zatim je ispitivana skupina bila savjetovana o prehrani, fizičkoj aktivnosti i kontroli tjelesne mase te je omogućen jedan grupni sastanak s dijetetičarem. Kontrolna skupina je primila standardnu antenatalnu skrb, a obje skupine su bile podvrgnute oGTT-u između 24. i 28. tjedna gestacije. Rezultati studije pokazali su incidenciju GDM-a od 13,9% u ispitivanoj skupini te 21,6% u kontrolnoj skupini. Porast tjelesne mase bio je također manji u ispitivanoj skupini. Sveukupno je pokazano da intervencije umjerenog intenziteta u skupini visokog rizika dovode do smanjenja GDM-a od 39%. Učinke intervencija na životne navike je ispitala metaanaliza iz 2016. godine (31) koja je uključila randomizirana klinička istraživanja. Pokazano je da prehrana ili fizička aktivnost rezultiraju smanjenjem rizika od GDM-a za 18% i da je intervencija efektivna kada se u žena započne prije 15. tjedna gestacije (31). Prevencija GDM-a pokušava se učiniti prehranom, suplementacijom, tjelovježbom i kombinacijom više strategija.

## 2.2. PREHRANA I SUPLEMENTACIJA

### 2.2.1. PREHRANA

Prisutnost visoke razine GUK-a rezultira nepovoljnim intrauterinim okolišem koji dovodi do nepovoljnih kratkoročnih i dugoročnih zdravstvenih ishoda za majku i dijete. Epigenetski mehanizmi posredovani okolišnim čimbenicima, uključujući i prehranu, su možebitno izravno uključeni u kreiranje tih zdravstvenih događaja, zbog čega prevencija GDM-a prehranom predstavlja višestruko obećavajuću strategiju (32).

Randomizirano kliničko istraživanje Thorntona i suradnika iz 2009. godine (33) pokazalo je statistički značajne razlike u perinatalnim ishodima unutar same skupine ispitanika s istom propisanom prehranom s obzirom na to jesu li ga se pridržavali, što ukazuje na krucijalnost pridržavanja propisanoj prehrani ako se žele postići određeni povoljni ishodi.

Intervencije koje su istovremeno usmjerene na postizanje zdrave tjelesne kompozicije, promjenu životnog stila i prehranu, najefikasnija su strategija u zemljama niskog i srednjeg dohotka koje prolaze socioekonomsku tranziciju (34).

Rezultati recentnog randomiziranog kliničkog istraživanja na 1026 žena u Iranu pokazuju da je visok unos voća i povrća negativno povezan s rizikom pojavnosti od GDM-a (35).

Obećavajuću ulogu u prevenciji GDM-a pokazuje i konzumacija mediteranske prehrane.

Randomizirano kliničko istraživanje iz 2019. godine (36) u kojem su s obzirom na striktnost pridržavanja unosa šest namirnica mediteranske prehrane žene svrstane u tri skupine: visoko, umjereno i nisko striktnu. Uočena je linearna veza između visoke, umjerene i niske striktnosti te niskog rizika za GDM, infekcije urinarnog sustava, nedonošenosti, mase male za gestacijsku dob te cijelog niza drugih nepovoljnih ishoda (36). Podanaliza navedene studije je pokazala da mediteranska prehrana obogaćena ekstra djevičanskim maslinovim uljem i

pistacijama poboljšava ishode trudnoća i u žena bez GDM-a, što moguće implicira na opću korist pridržavanja takvog oblika prehrane (37).

Metaanaliza Mijatović-Vukas i sur. iz 2018. godine (38) o povezanosti prehrane i fizičke aktivnosti s rizikom od GDM-a obuhvatila je podatke o 30 871 žena te je našla da su mediteranska, DASH i AHEI dijetalni sustavi povezani s 15-38%-tnim smanjenjem relativnog rizika za GDM. Nasuprot tome, česta konzumacija krumpira, mesa i njegovih prerađevina i životinjskih proteina povezana je s povećanim rizikom za GDM (38).

### 2.2.2. INOZITOL

Inozitol je alkohol sa šest ugljikovih atoma koji je opisan kao inzulin-senzibilirajući agens. Poznato je devet njegovih stereoizomera uključujući mioinozitol i D-kiro-inozitol koji su najviše zastupljeni u ljudskom tijelu. Mioinozitol i D-kiro-inozitol oponašaju djelovanja inzulina, a pokazali su se učinkovitima u snižavanju GUP-a u animalnim modelima dijabetesa i IR-a (39).

Učinci prevencije GDM-a opisani su u sustavnom pregledu literature i metaanalizi iz 2019. godine (40) kojom su obuhvaćeni članci do listopada 2017. godine. Rezultati metaanalize pokazali su da se suplementacija inozitolom povezuje s nižim stopama GDM-a i prijevremenog porođaja. Nisu nađeni štetni učinci suplementacije. Značajan učinak nađen je u pacijentica koje su primale dva grama mioinozitola dva puta dnevno naspram pacijentica koje su primale kombinaciju mioinozitola (1100 mg) i D-kiro-inozitola (27.6 mg), u kojih nije nađen benefit. Ipak, rezultati ovog rada su limitirani metodološkim greškama uključenih studija, koje su uglavnom sve talijanske što ograničava generalizaciju; sveukupnim malim uzorkom te mogućnošću pristranosti pacijenata (40).

Povoljne učinke suplementacije mioinozitolom na rezultate oGTT-a u žena s povišenom razinom glukoze natašte pokazuje i randomizirano kliničko istraživanje iz 2018. godine (41),



u kojem je, isto kao i u već spomenutoj metaanalizi (40), uočeno da je suplementacija mioinozitolom učinkovitija u odnosu na suplementaciju D-kiro-inozitolom ili kombinacijom mioinozitola i D-kiro-inozitola.

Ovakve ohrabrujuće rezultate o ulozi mioinozitola u prevenciji GDM-a podržava i randomizirano kliničko istraživanje iz 2020. godine (42), u kojem je 223 žena prekomjerne tjelesne mase podijeljeno u dvije skupine: kontrolnu i skupinu u kojoj su žene primale dva grama mioinozitola. Nađena je manja incidencija GDM-a i hipertenzije u trudnoći naspram kontrolne skupine, dok je u kontrolnoj skupini opisano povećanje ukupne, ekstracelularne i intracelularne količine vode u tijelu ispitanica.

### 2.2.3. VITAMIN D

Receptori za vitamin D nalaze se u većini tkiva, a ne samo u crijevima, bubrezima i kostima (43). Metabolička uloga vitamina D očituje se i u metabolizmu glukoze gdje vitamin D potiče sekreciju inzulina (43). Brojne studije su pokazale kako vitamin D, osim u sekreciji inzulina, ima ulogu i u IR-u i regulaciji upale, što upućuje na moguću povezanost vitamina D s metaboličkim sindromom i DM2. Osim toga, postoje i dokazi o povezanosti signalnih puteva vitamina D, upalnih citokina (IL-6 i TNF- $\alpha$ ) i inzulina. Ipak, potrebna su daljnja istraživanja puteva patogeneze i koristi terapijske suplementacije (44).

Zaključci jednog pregleda literature ukazuju i na povezanost vitamina D i ženske plodnosti, odnosno povezanost vitamina D i endometrioze, ishoda in vitro fertilizacije i ublažavanja metaboličkih i reproduktivnih poremećaja u pacijentica s PCOS-om, iako postojanje stvarne povezanosti i njezine veličine treba tek ispitati (45).

Metaanaliza iz 2013. godine (46), u koju su bile uključene 24 studije, pokazala je da žene s razinom cirkulacijskog 25-hidroksi vitamina D nižom od 50 nmol/L imaju povišen rizik od preeklampsije, GDM-a, mase male za gestacijsku dob i prijevremeni porođaj.

Učinak vitamina D na pojavnost GDM-a pokušala je kvantificirati recentna metaanaliza iz 2020. godine (47) koja je pokazala da povišenje razine 25-hidroksi vitamina D za 10 nmol/L smanjuje rizik GDM-a za 2%.

#### 2.2.4. PROBIOTICI

Pokusi na životinjama pokazali su da crijevna mikrobiota ima ulogu u nastanku IR-a i povećanju količine masti u tijelu, odnosno da potiče resorpciju monosaharida i *de novo* lipogenezu u jetri (48). U pojedinim studijama pokazano je da DM2 dovodi do promjena u crijevnoj mikrobioti te je iznesena ideja moguće kontrole metaboličkih bolesti promjenom crijevnih mikrobiota (49).

Ponzo i sur. u pregledu literature u pacijentica s GDM-om opisuju svojstva crijevnih mikrobiota. Navode da je crijevna mikrobiota u pacijentica s GDM-om oslabljena i da može proizvoditi bioaktivne spojeve, a sam metabolički odgovor na specifičnu hranu je baziran na individualnom sastavu crijevnih mikrobiota. Isto tako, spominje se mogućnost prekonceptijske ili modulacije mikrobiote u ranoj trudnoći, kao jedne od mogućih strategija prevencije GDM-a. Zaključci navedenog pregleda literature temelje se na nekolicini studija i podataka i tek ih treba uvjerljivo dokazati (50).

Efekti probiotika tijekom trudnoće na metaboličke ishode, prezentirani su u metaanalizi (51) koja je pokazala da probiotici nemaju učinak na GDM, ali dovode do znatnog smanjenja razine majčinog inzulina u krvi i do malog, ali značajnog, smanjenja razine glukoze natašte u majke. Značajan nedostatak te metaanalize je taj što je rađena na malom uzorku, ali učinak probiotika na prevenciju GDM-a još je općenito neistražen.

#### 2.2.5. POLINEZASIĆENE MASNE KISELINE

Polinezasićene masne kiseline važne su za rast i razvoj djeteta in utero, ali i za dugotrajne zdravstvene ishode. Niže razine polinezasićenih MK-a povezuju se s komplikacijama u

trudnoći, a njihov optimalan unos tijekom kritičnih razdoblja fetalnog razvoja smanjuje štetne događaje u trudnoći (52). Ulogu omega-3 masnih kiselina u prevenciji GDM-a tek treba ispitati, ali, prema pregledu literature Elshanija i sur., preporučuje se individualizirana suplementacija omega-3 masnim kiselinama žena koje imaju njihov nedostatak i boluju od GDM-a kako bi se smanjila incidencija cijelog niza nepovoljnih ishoda trudnoće (53).

Rezultat metaanalize iz 2015. godine (54) pokazao je kako riblja ulja bogata polinezasićenim masnim kiselinama, primijenjena u 2. i 3. trimestru trudnoće, ne smanjuju rizik od pojavnosti GDM-a, preeklampsije i hipertenzije u trudnoći. Nedostatak navedene metaanalize mogao bi biti taj što je provedena u relativno kasnijoj fazi trudnoće (54).

### 2.3. TJELOVJEŽBA

Tjelovježba predstavlja čvrsto dokazan protektivni čimbenik u razvoju DM2 (55) za koji je u ovom radu spomenuto kako dijeli patofiziološke i genske karakteristike s GDM-om.

Učinci tjelovježbe na prevenciju GDM-a mogu se promatrati u kontekstu djelovanja preventivne strategije u žena s normalnom tjelesnom masom nasuprot žena s povišenom tjelesnom masom. Tako je metaanaliza djelovanja tjelovježbe na žene s normalnom tjelesnom masom (56), koja je sveukupno obuhvatila 1472 žene u ispitivanoj i 1509 žena u kontrolnoj skupini pokazala da tjelovježba smanjuje incidenciju GDM-a za 40-42% i prekomjerni porast tjelesne mase u trudnoći, a nema utjecaja na gestacijsku dob pri porođaju, novorođenačku tjelesnu masu i šanse za carski rez. Rezultati metaanalize koje su ispitivale učinak tjelovježbe na pretilu trudnicu i trudnicu s prekomjernom tjelesnom masom pokazali su se proturječnima. Prema rezultatima meta-analize iz 2020. godine, koja je obuhvatila 1709 žena pokazano da tjelovježba smanjuje pojavnost porasta tjelesne mase i hipertenzije u trudnoći, ali ne i učestalost gestacijskog dijabetesa te ostale ispitivane ishode (57). Nasuprot tomu, rezultati metaanalize iz 2017., koja je obuhvatila relativno sličan broj žena, odnosno sveukupno 1502 pretilih žena i žena prekomjerne tjelesne mase, pokazala je kako aerobna tjelovježba ima protektivnu ulogu u incidenciji GDM-a (58). Mogući uzroci proturječnih rezultata spomenutih metaanaliza (57, 58), usprkos tome što se radi o ženama s istim kategorijama tjelesne mase, možebitno proizlaze iz relativno malene veličine uzoraka te su potrebna daljnja istraživanja.

Među pokušaje kvantificiranja učinaka promjene životnog stila na pojavnost GDM-a, ubraja se i novija metaanaliza (59) provedena na 15745 ispitanika, odnosno temeljena na 47 randomiziranih kliničkih istraživanja, koja je zaključila da su prehrana i vježba tijekom trudnoće preventivni čimbenici za GDM. Prema rezultatima metaanalize, kvantificiran je učinak vremenskih intervala treninga i pokazano je da tjelovježba umjerenog intenziteta (dva puta tjedno po 50-60 minuta) smanjuje rizik GDM-a za otprilike 24%, dok ga vježbanje tri

puta tjedno smanjuje za otprilike 35%. Osim toga, navedena metaanaliza zaključila je da bi intervencije usmjerene na promjenu životnog stila trebale biti usmjerene na populaciju s visokim rizikom i započeti rano, kontrolirati porast tjelesne mase tijekom trudnoće i izvoditi vježbe primjerenog intenziteta i učestalosti.

## 2.4 KOMBINACIJA STRATEGIJA

Usprkos tomu što bi možda bilo za očekivati da kombinacija više različitih strategija dovodi do većeg smanjenja rizika za GDM, nego što to čini jedna strategija zasebno, pregled literature iz 2014. godine (60) zapravo pokazuje da je prehrana ta koja je uspješnija strategija od tjelovježbe ili kombinacije tjelovježbe i prehrane. Ista studija navodi i nužnost budućeg pažljivog praćenja i analize psihološke komponente strategija prevencije (60). Nedostaje studija koje bi uspoređivale djelotvornost primjene dviju ili više strategija prevencije naspram samo jedne. Većina objavljenih studija analizira učinak jedne strategije naspram kontrolne skupine u kojoj ta strategija nije primijenjena.

### 3. ZAKLJUČAK

Gestacijski dijabetes melitus česta je komplikacija trudnoće s brojim kratkoročnim i dugoročnim posljedicama za majku i dijete čija prevalencija globalno raste. Upravo zbog velikog opterećenja zdravstvenog sustava koje gestacijski dijabetes nosi, njegova prevencija višestruko je korisna. Osnovne strategije prevencije temelje se na prehrani, suplementaciji, tjelovježbi i kombinaciji strategija. Usprkos tome što postoji generalno slaganje o blagotvornosti određenih vrsta prehrana, kao što je to, primjerice, mediteranska, i vježbanja, i dalje postoji određena problematika. Primjerice, ne postoje kliničke smjernice s egzaktnim uputama prevencije za rizične žene. Isto tako, mnogi suplementi, kao na primjer mioinozitol, pokazuju značajan pozitivan učinak u prevenciji gestacijskog dijabetesa, ali i dalje postoji nedostatak globalnih studija da bi se uveo u rutinsku primjenu. Osim toga, za neke od suplemenata postoji naznaka povoljne uloge u prevenciji, ali te se naznake tek moraju istražiti. Učinak kombinacije više različitih strategija prevencije gestacijskog dijabetesa u usporedbi s jednom je neistraženo područje. Mjere prevencije gestacijskog dijabetesa melitusa, a osobito ukoliko se suplementacija uvede u kliničku praksu, mogle bi činiti oblik individualizirane terapije. Unatoč neodgovorenim pitanjima, prevencija gestacijskog dijabetesa predstavlja relativno jeftin, djelotvoran i jednostavan način eliminacije niza prijetućih zdravstvenih problema koji, s obzirom na epigenetički učinak, mogu zahvaćati više generacija.

#### 4. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj obitelji na bezrezervnoj podršci, ljubavi i brizi tijekom cijelog trajanja studija.



## 5. LITERATURA

1. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*. 1979;28(12):1039–57.
2. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Sheldon TA, Tuffnell D, Golder S, i sur. Hyperglycaemia and risk of adverse perinatal outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i4694
3. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, Nizard J, Alla F, Hartemann A, i sur. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012 Apr. *Diabetologia*. 2017;60(4):636-44.
4. Valizadeh M, Alavi N, Mazloomzadeh S, Piri Z, Amirmoghaddami H. The risk factors and incidence of type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome in women with previous gestational diabetes. *Int J Endocrinol Metab*. 2015;13(2):e21696.
5. Metzger BE. Long-term outcomes in mothers diagnosed with gestational diabetes mellitus and their offspring. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(4):972-9.
6. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, i sur. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care*. 2012;35(3):526-8.
7. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diab Rep*. 2016;16(1):7.
8. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, Schmid CH, Lau J, England LJ, i sur. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30(8):2070-6.
9. Torloni MR, Betrán AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, i sur. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev*. 2009;10(2):194-203.

10. Ben-Haroush A, Yogeve Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2004;21(2):103-13.
11. McDonald SD, Yusuf S, Sheridan P, Anand SS, Gerstein HC. Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication Trial Investigators. Dysglycemia and a history of reproductive risk factors. *Diabetes Care.* 2008;31(8):1635-8.
12. Yu H-F, Chen H-S, Rao D-P, Gong J. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(51):e4863.
13. Đelmiš J, Orešković S. *Fetalna medicina.* Zagreb:Medicinska naklada; 2014. Str. 413.
14. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med.* 2014;31(3):273-81.
15. Baz B, Riveline J-P, Gautier J-F. ENDOCRINOLOGY OF PREGNANCY: Gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(2):R43-51.
16. Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhausl W, Pacini G, Thomaseth K, Wagner OF, i sur. Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. *Diabetes Care.* 1997;20(11):1717-123.
17. Mao H, Li Q, Gao S. Meta-analysis of the relationship between common type 2 diabetes risk gene variants with gestational diabetes mellitus. *PLoS One* [Internet]. 2012 [pristupljeno 02.06.2021];7(9):e45882. Dostupno na: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0045882>
18. Pappa KI, Gazouli M, Economou K, Daskalakis G, Anastasiou E, Anagnostou NP, i sur. Gestational diabetes mellitus shares polymorphisms of genes associated with insulin

- resistance and type 2 diabetes in the Greek population. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(4):267-72.
19. Pantham P, Aye ILMH, Powell TL. Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Placenta*. 2015;36(7):709-15.
20. Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107(2):119-25.
21. Świrska J, Zwolak A, Dudzińska M, Matyjaszek-Matuszek B, Paszkowski T. Gestational diabetes mellitus - literature review on selected cytokines and hormones of confirmed or possible role in its pathogenesis. *Ginekol Pol*. 2018;89(9):522-7.
22. Honnorat D, Claret M, Disse E, Millot L, Mathiotte E, Charrie A, i sur. Are third-trimester adipokines associated with higher metabolic risk among women with gestational diabetes?. *Diabetes Metab*. 2015;41(5):393-400.
23. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S15-S33.
24. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS i sur. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2477-86.
25. Kim C. Gestational diabetes: risks, management, and treatment options. *Int J Womens Health*. 2010;2:339-51.
26. Wei J, Heng W, Gao J. Effects of Low Glycemic Index Diets on Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(22):e3792.
27. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S200-10.

28. Harrison AL, Shields N, Taylor NF, Frawley HC. Exercise improves glycaemic control in women diagnosed with gestational diabetes mellitus: a systematic review. *J Physiother.* 2016;62(4):188-96.
29. Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018;131(2):e49–64
30. Koivusalo SB, Rönö K, Klemetti MM, Roine RP, Lindström J, Erkkola M, i sur. Gestational Diabetes Mellitus Can Be Prevented by Lifestyle Intervention: The Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL): A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2016;39(1):24-30.
31. Song C, Li J, Leng J, Ma RC, Yang X. Lifestyle intervention can reduce the risk of gestational diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2016;17(10):960-9.
32. Silva-Zolezzi I, Samuel TM, Spieldenner J. Maternal nutrition: opportunities in the prevention of gestational diabetes. *Nutr Rev.* 2017;75(suppl 1):32-50.
33. Thornton YS, Smarkola C, Kopacz SM, Ishaof SB. Perinatal outcomes in nutritionally monitored obese pregnant women: a randomized clinical trial. *J Natl Med Assoc.* 2009;101(6):569-77.
34. Hanson MA, Gluckman PD, Ma RC, Matzen P, Biesma RG. Early life opportunities for prevention of diabetes in low and middle income countries. *BMC Public Health.* 2012;12:1025.
35. Mirmiran P, Hosseinpour-Niazi S, Moghaddam-Banaem L, Lamyian M, Goshtasebi A, Azizi F. Inverse relation between fruit and vegetable intake and the risk of gestational diabetes mellitus. *Int J Vitam Nutr Res.* 2019;89(1-2):37-44.
36. Assaf-Balut, C., García de la Torre, N., Fuentes, M., Durán, A, Bordiú E, Del Valle L, i sur. A High Adherence to Six Food Targets of the Mediterranean Diet in the Late

First Trimester is Associated with a Reduction in the Risk of Materno-Foetal

Outcomes: The St. Carlos Gestational Diabetes Mellitus Prevention Study. *Nutrients*. 2018;11(1):E66.

37. Assaf-Balut C, García de la Torre N, Duran A, Fuentes M, Bordiú E, Del Valle L, i sur. A Mediterranean Diet with an Enhanced Consumption of Extra Virgin Olive Oil and Pistachios Improves Pregnancy Outcomes in Women Without Gestational Diabetes Mellitus: A Sub-Analysis of the St. Carlos Gestational Diabetes Mellitus Prevention Study. *Ann Nutr Metab*. 2019;74(1):69-79.
38. Mijatovic-Vukas J, Capling L, Cheng S, Stamatakis E, Louie J, Cheung NW. Associations of Diet and Physical Activity with Risk for Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(6):E698.
39. Croze ML, Soulage CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie*. 2013;95(10):1811-27.
40. Vitagliano A, Saccone G, Cosmi E, Visentin S, Dessole F, Ambrosini G, i sur. Inositol for the prevention of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(1):55-68.
41. Celentano C, Matarrelli B, Pavone G, Vitacolonna E, Mattei PA, Berghella V, i sur. The influence of different inositol stereoisomers supplementation in pregnancy on maternal gestational diabetes mellitus and fetal outcomes in high-risk patients: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(5):743-51.
42. Vitale SG, Corrado F, Caruso S, Di Benedetto A, Giunta L, Cianci A, i sur. Myo-inositol supplementation to prevent gestational diabetes in overweight non-obese women: bioelectrical impedance analysis, metabolic aspects, obstetric and neonatal outcomes - a randomized and open-label, placebo-controlled clinical trial. *Int J Food Sci Nutr*. 2020. doi:10.1080/09637486.2020.1852191. [Epub ahead of print]

43. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):26-34.
44. Garbossa SG, Folli F. Vitamin D, sub-inflammation and insulin resistance. A window on a potential role for the interaction between bone and glucose metabolism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):243-58.
45. Voulgaris N, Papanastasiou L, Piaditis G, Angelousi A, Kaltsas G, Mastorakos G, i sur. Vitamin D and aspects of female fertility. *Hormones (Athens).* 2017;16(1):5-21.
46. Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(9):889-99.
47. Sadeghian M, Asadi M, Rahmani S, Akhavan Zanjani M, Sadeghi O, Hosseini SA, i sur. Circulating vitamin D and the risk of gestational diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Endocrine.* 2020;70(1):36-47.
48. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, i sur. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(44):15718-23.
49. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Sandris Nielsen D, Andreasen AS, Pedersen BK, i sur. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One [Internet].*[pristupljeno 05. 06. 2021.];5(2):e9085.  
Dostupno na:  
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0009085>
50. Ponzio V, Fedele D, Goitre I, Leone F, Lezo A, Monzeglio C, i sur. Diet-Gut Microbiota Interactions and Gestational Diabetes Mellitus (GDM). *Nutrients.* 2019;11(2):330
51. Badehnoosh B, Karamali M, Zarrati M, Jamilian M, Bahmani F, Tajabadi-Ebrahimi M, i sur. The effects of probiotic supplementation on biomarkers of inflammation,

- oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(9):1128-136.
52. Wadhvani N, Patil V, Joshi S. Maternal long chain polyunsaturated fatty acid status and pregnancy complications. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2018;136:143-52.
53. Elshani B, Kotori V, Daci A. Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in gestational diabetes, maternal and fetal insights: current use and future directions. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(1):124-36.
54. Chen B, Ji X, Zhang L, Hou Z, Li C, Tong Y. Fish Oil Supplementation does not Reduce Risks of Gestational Diabetes Mellitus, Pregnancy-Induced Hypertension, or Pre-Eclampsia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Med Sci Monit.* 2015;21:2322-30.
55. Aune D, Norat T, Leitzmann M, Tonstad S, Vatten LJ. Physical activity and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2015;30(7):529-42. doi:10.1007/s10654-015-0056-z
56. Ming W-K, Ding W, Zhang CJP, Zhong L, Long Y, Li Z, i sur. The effect of exercise during pregnancy on gestational diabetes mellitus in normal-weight women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):440.
57. Xing Y, Wang X, Zhang W, Jiang H. The effect of exercise on maternal complications and birth outcomes in overweight or obese pregnant women: a meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2020;9(6):4103-12.
58. Magro-Malosso ER, Saccone G, Di Mascio D, Di Tommaso M, Berghella V. Exercise during pregnancy and risk of preterm birth in overweight and obese women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(3):263-73.

59. Guo X-Y, Shu J, Fu X-H, Chen X-P, Zhang L, Ji M-X, et al. Improving the effectiveness of lifestyle interventions for gestational diabetes prevention: a meta-analysis and meta-regression. *BJOG*. 2019;126(3):311-20.
60. Halperin IJ, Feig DS. The role of lifestyle interventions in the prevention of gestational diabetes. *Curr Diab Rep*. 2014;14(1):452.



## 6. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 1996. godine u Zagrebu. Pohađala sam Osnovnu školu Stenjevec, a zatim i Gimnaziju

Lucijana Vranjanina. Maturirala sam 2015. godine te upisala Medicinski fakultet u Zagrebu.