

# Perinatalni ishod u trudnica oboljelih od dijabetesa tipa 1 i tipa 2

---

Kovač, Inga

Master's thesis / Diplomski rad

2014

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:105:416839>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Inga Kovač**

**Perinatalni ishodi u trudnica oboljelih od  
dijabetesa tipa 1 i tipa 2**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2014.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Inga Kovač**

**Perinatalni ishodi u trudnica oboljelih od  
dijabetesa tipa 1 i tipa 2**

**DIPLOMSKI RAD**

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode „Petrova“, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom prof. dr. sc. Josipa Đelimiša, dr. med. te predan na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ACE- angiotenzin konvertirajući enzim (eng. *angiotensin converting enzyme*)

HbA1c- glikozilirani hemoglobin A1c

HLA- humani leukocitni antigen

HZJZ- Hrvatski Zavod za Javno Zdravstvo

IGF-1- inzulinski faktor rasta 1 (eng. *insulin growth factor 1*)

IQ- kvocijent inteligencije (eng. *intelligence quotient*)

NICE- National Institute for Health and Care Excellence

oGTT- oralni test tolerancije glukoze (eng. *oral glucose tolerance test*)

pCO<sub>2</sub>- parcijalni tlak ugljikovog dioksida

pO<sub>2</sub>- parcijalni tlak kisika

RDS- sindrom respiratornog distresa

RVT- renalna venska tromboza

TTN- tranzitorna tahipneja novorođenčeta

UZV- ultrazvuk

# SADRŽAJ

1. SAŽETAK.....	
2. SUMMARY.....	
3. UVOD.....	1
4. METABOLIZAM U DIJABETIČKOJ TRUDNOĆI.....	3
5. PERINATALNI MORTALITET I MORBIDITET .....	5
5.1 Metaboličke komplikacije .....	8
5.2 Dugotrajne posljedice .....	9
6. KOMPLIKACIJE DIJABETIČNIH TRUDNICA .....	10
7. KONTROLA DIJABETESA U TRUDNOĆI .....	12
8. ZAHVALA.....	16
9. LITERATURA.....	17
10. ŽIVOTOPIS.....	21

# 1. SAŽETAK

Naslov: Perinatalni ishodi u trudnica oboljelih od dijabetesa tipa 1 i tipa 2

Autor: Inga Kovač

Dijabetes je kronična metabolička bolest, to je stanje kronične hiperglikemije obilježeno poremećenim metabolizmom ugljikohidrata, proteina i masti. S obzirom na etiologiju razlikujemo četiri tipa, od kojih su najčešći dijabetes tip 1 i tip 2.

U žena s pregestacijskim dijabetesom trudnoća se smatra rizičnom zbog mogućeg razvoja brojnih majčinih, fetalnih i neonatalnih komplikacija. Loša metabolička kontrola glikemije u takvih trudnica povezana je s povećanim rizikom spontanih pobačaja, preeklampsije, rađanja djece s kongenitalnim malformacijama, mrtvorođene, asfiktične, prematurne i makrosomne djece, te povećanom neonatalnom smrtnosti. Dobrom kontrolom glikemije učestalost komplikacija znatno se smanjuje, te se približava razini učestalosti u zdravoj populaciji trudnica. Optimalna metabolička kontrola trudnica postiže se intenzivnom inzulinskom terapijom, odgovarajućom prehranom, čestom kontrolom glikemije i dobrom antenatalnom skrbi.

Trudnice oboljele od dijabetesa potrebno je nadzirati i liječiti u regionalnim centrima za liječenje dijabetesa u trudnoći, a u nadzoru i skrbi takvih trudnoća sudjeluje tim stručnjaka sastavljen od opstetričara, dijabetologa, neonatologa, dijetetičara, medicinske sestre i socijalnog radnika.

Ključne riječi: dijabetes, trudnoća, perinatalni ishod

## **2. SUMMARY**

Title: Perinatal outcome in pregnant women with type 1 and type 2 diabetes mellitus

Author: Inga Kovač

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease which is characterized with chronic hyperglycemia and disturbed metabolism of carbohydrates, proteins and fats. There are four types of diabetes mellitus depending on the etiology. The most common are type 1 and type 2 diabetes mellitus.

Women with pregestational diabetes mellitus have high-risk pregnancies due to the possible development of maternal, fetal and neonatal complications. Poor metabolic control of glucose levels in pregnant women is associated with an increased risk of miscarriage, preeclampsia, birth of children with congenital malformations, stillbirths, asphyctic, premature and macrosomic children, and increased neonatal mortality. Good metabolic control during pregnancy significantly reduces the incidence of complications and approaches the level of incidence in the normal population of pregnant women. The optimal metabolic control of pregnant women is achieved with intensive insulin therapy, adequate nutrition, frequent glucose control and good antenatal care.

Pregnant women with diabetes should be monitored and treated in regional centers for the treatment of diabetes in pregnancy. The supervision and care of such pregnancies involve a team of experts composed of obstetricians, diabetologists, neonatologists, dietitians, nurses and social workers.

Keywords: diabetes, pregnancy, perinatal outcome



### 3. UVOD

Dijabetes, šećerna bolest ili latinski *diabetes mellitus* je stanje kronične hiperglikemije obilježeno poremećenim metabolizmom ugljikohidrata, proteina i masti. Bolest karakteriziraju akutne metaboličke te kasne komplikacije na velikim i malim krvnim žilama, živcima te bazalnim membranama različitih tkiva. Nastaje zbog apsolutnog ili relativnog manjka inzulina, inzulinske rezistencije, povećanog stvaranja glukoze te prekomjernog djelovanja hormona sa suprotnim učinkom od inzulina (Vrhovac et al. 2008). Procijenjeno je da 382 milijuna ljudi odnosno 8,3% ukupne svjetske populacije boluje od dijabetesa, zbog čega je dijabetes ozbiljan javnozdravstveni i socioekonomski problem, u kojem osobitu pažnju treba posvetiti prevenciji, ranom otkrivanju i pravovremenom liječenju ([www.idf.org](http://www.idf.org), posljednji pristup 6.6.2014). Prevalencija dijabetesa u Hrvatskoj iznosi 6,5% u dobi između 18 i 65 godina. 6,03% klasificirano je kao dijabetes tipa 1; 93,02% kao dijabetes tipa 2; 0,87% kao ostali tipovi i 0,08% kao gestacijski dijabetes (HZJZ CroDiab, 2012).

Dijabetes dijelimo na četiri tipa. Dijabetes tipa 1 nastaje kao posljedica uglavnom autoimunskog razaranja beta-stanica Langerhansovih otočića, što dovodi do insuficijencije i potpunog prestanka lučenja inzulina. Najčešće se javlja prije 30. godine života. Konačna ekspresija autoantitijela rezultat je genskih, ali i okolišnih čimbenika kao što su virusi (coxackie i rubela), kemijski čimbenici i rano izlaganje proteinima kravljeg mlijeka. Nasljeđivanje je poligeno, a najveći stupanj povezanosti imaju geni HLA regije haplotipa DR3 i DR4 smješteni na šestom kromosomu. Rizik nastanka dijabetesa tipa 1 u djece čije majke boluju od dijabetesa iznosi 1-3% za razliku od djece čiji očevi boluju od iste bolesti kada rizik iznosi 6-9%. Rizik za djecu čija braća ili sestre imaju dijabetes tipa 1 iznosi 6%. Usporedbe radi, rizik kod djece bez anamneze dijabetesa tipa 1 u obitelji iznosi 0,3-0,4% (Mehers et al. 2008).

Dijabetes tipa 2 nastaje zbog poremećaja lučenja inzulina i rezistencije perifernih tkiva na inzulinski učinak. Najčešće nastaje u starijoj životnoj dobi, iako se zapaža sve veća pojava u mlađoj životnoj dobi. Rizični čimbenici su: dob, pretilost, smanjena fizička aktivnost, sindrom policističnih jajnika te obiteljska anamneza. Nasljedna komponenta je jače izražena nego kod dijabetesa tipa 1. Rizik nastanka u

jednojajčanih blizanaca je gotovo 100%, a ako oba roditelja imaju dijabetes tipa 2 rizik za dijete je 40% (Vrhovac et al. 2008).

Ostali posebni tipovi dijabetesa uglavnom obuhvaćaju sekundarne oblike dijabetesa koji su povezani s endokrinim i genskim bolestima te bolestima gušterače.

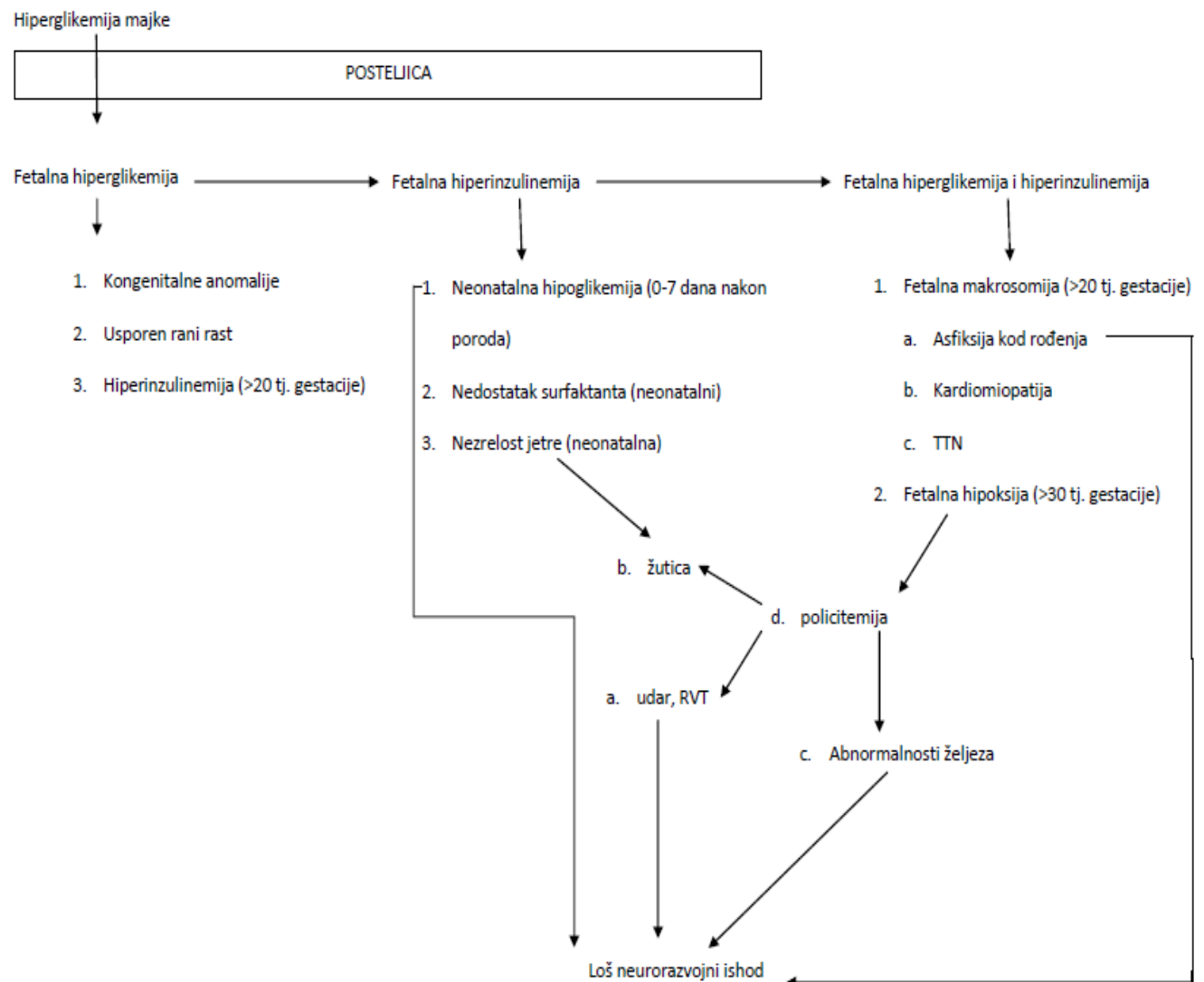
Gestacijski dijabetes je dijabetes koji se prvi put dijagnosticira u trudnoći. Učestalost u Hrvatskoj iznosi oko 15%. Nastaje zbog inzulinske rezistencije, najčešće u drugom tromjesečju trudnoće. Rizični čimbenici obuhvaćaju pretilost, dob veću od 30 godina, ranije mrtvorođeno dijete, ranije rođeno makrosomno dijete, gestacijski dijabetes u prethodnoj trudnoći, dijabetes u obiteljskoj anamnezi, prethodni spontani pobačaji, raniji prijevremeni porođaji i glikozurija u ranoj trudnoći.

#### 4. METABOLIZAM U DIJABETIČKOJ TRUDNOĆI

Da bi se ispunili energetske zahtjevi rastućeg fetusa u trudnoći, dolazi do fiziološke prilagodbe majčinog metabolizma. Osim za potrebe rasta i razvoja fetusa, potrebno je osigurati dovoljno energije za održavanje majčine homeostaze i pripremiti je za laktaciju. Priprema se odvija u prvoj polovini trudnoće kada se majka nalazi u anaboličkoj fazi. Raste uzimanje hrane i gomilaju se zalihe masti i bjelančevina. Inzulin uobičajeno smanjuje koncentraciju glukoze, nakon jela dolazi do pohranjivanja energije, a za vrijeme gladovanja dolazi do brzog oslobađanja energije minimalnom razgradnjom proteina (Herrera, 2000). U drugoj polovici trudnoće metabolizam pod utjecajem hormona posteljice postaje kataboličan. Humani placentarni laktogen i progesteron povećavaju inzulinsku rezistenciju, što se može objasniti povećanom potrebom fetusa za glukozom (Ryann and Enns, 1988). Nakon jela u zdravih trudnica, zbog djelovanja inzulinske rezistencije dolazi do porasta razine glukoze u krvi majke, što omogućuje veći prijelaz glukoze od majke k fetusu.

U dijabetičkim trudnoćama zbog relativnog ili apsolutnog manjka inzulina dolazi do povišenja koncentracije glukoze, masnih kiselina, ketona, triacilglicerola/triglicerida, kao i nekih aminokiselina u cirkulaciji trudnice. Pojava inzulinske rezistencije dodatno pogoršava postojeći dijabetes, povećavaju se potrebe za inzulinom te je pacijenticama na terapiji inzulinom potrebno dati dovoljno inzulina da bi se normalizirao metabolizam. Glukoza prolazi kroz posteljicu mehanizmom olakšane difuzije tako da se svaka promjena u koncentraciji glukoze u majčinoj cirkulaciji odražava na fetus. Za razliku od glukoze, ni majčin kao niti egzogeni inzulin ne prelaze posteljicu zbog čega će majčina hiperglikemija dovesti do fetalne hiperglikemije (Pedersen, 1977). Stanice fetalne gušterače nisu sposobne proizvoditi inzulin prije 20. tjedna gestacije pa je u tom razdoblju povećan rizik nastanka komplikacija vezanih uz fetalnu hiperglikemiju što je prikazano na potonjoj shemi.

Shema 1. Prilagođeno prema: Pedersen 1977.



Nakon 20. tjedna gestacije fetus proizvodi vlastiti inzulin iz hiperplastičnih stanica Langerhansovih otočića što dovodi do razvoja hiperinzulinemije i njezinih posljedica. Najugroženiji su fetusi majki s loše kontroliranim dijabetesom i velikim varijacijama u koncentraciji glukoze. Takvi fetusi su ugroženi pojavama hipoglikemičnih epizoda pri naglom smanjenju majčine koncentracije glukoze.

## 5. PERINATALNI MORTALITET I MORBIDITET

Trudnoća u žena oboljelih od dijabetesa je povezana s povećanim rizikom nastanka neonatalnih komplikacija te povećanjem fetalnog morbiditeta i mortaliteta. Najčešći nepovoljni ishodi takvih trudnoća su pobačaj, kongenitalne malformacije, preuranjeni porođaj (porođaj prije 37. tjedna trudnoće), ubrzan fetalni rast i makrosomija koji su povezani s porođajnim komplikacijama kao što su: porođajna trauma, hipertrofična miokardiopatija, mrtvorođenost, sindrom respiratornog distresa, neonatalna hipoglikemija, hipokalcemija, hiperbilirubinemija i policitemija (Negrato et al. 2012).

Tablica 1. Perinatalni mortalitet u trudnoćama kompliciranih dijabetesom. Prema: [www.emedicine.medscape.com](http://www.emedicine.medscape.com), posljednji pristup: 08.06.2014.

Morbiditet	Dijabetes tip 1	Dijabetes tip 2
Hiperbilirubinemija	55%	44%
Hipoglikemija	29%	24%
Respiratorni distres	8%	4%
Prolazna tahipneja	3%	4%
Hipokalcemija	4%	1%
Kardiomiopatija	2%	1%
Policitemija	3%	3%

Perinatalni mortalitet dijabetičnih trudnica koji je prije otkrića inzulina iznosio 50% naglo je opao, što se povezuje sa strožom kontrolom glikemije i poboljšanjima u porodničkoj i neonatalnoj skrbi (Sibai et al. 2000). U Klinici za ženske bolesti i porođaje perinatalni mortalitet je smanjen na 2,1% dok u Danskoj iznosi 3,1% te u Švedskoj 2,0% (Kuvačić et al. 2009; Jensen et al. 2004; Persson et al. 2009). Perinatalni mortalitet u dijabetičnih trudnica je još uvijek viši nego kod zdravih

trudnica. Istraživanje u Velikoj Britaniji govori u prilog tome. Mortalitet kod djece trudnica s dijabetesom je iznosio 3,2% dok je u ukupnoj populaciji perinatalni mortalitet 0,3% (Kapoor et al. 2007). Istraživanjem fetalnog metabolizma glukoze u terminskih fetusa dijabetičnih trudnica nađene su visoke razine glukoze, inzulina, IGF-1 i istodobno niski pH, niži pO<sub>2</sub>, povišen pCO<sub>2</sub>, niski standardni bikarbonati i povišen deficit baza. Na temelju tih nalaza može se zaključiti da majčina hiperglikemija dovodi do fetalne hiperglikemije, hipoksije i acidoze što dovodi do teškog oštećenja mozga i iznenadne smrti (Kuvačić et al. 2009).

Loša kontrola glikemije kod trudnica s dijabetesom ima različit utjecaj na plod u pojedinim periodima trudnoće kako je prikazano u tablici.

Tablica 2. Utjecaj majčine hiperglikemije na fetus kroz tromjesječna trudnoće. Prema: Krishna Murthy et al. 2002.

Prvo tromjesječje	Drugo tromjesječje	Treće tromjesječje
<b>Malformacije</b>	Hipertrofična kardiomiopatija	Hipoglikemija
<b>Usporenje rasta</b>	Polihidramnion	Hipokalcemija
<b>Spontani pobačaj</b>	Policitemija	Hiperbilirubinemija
	Placentarna insuficijencija	RDS
	Preeklampsija	Makrosomija
	Gubitak fetusa	Hipomagnezemija
	Nizak IQ	Intrauterina smrt

Tijekom prvog tromjesječja trudnoće majčina hiperglikemija utječe na organogenezu te mogu nastati kongenitalne malformacije. Učestalost kongenitalnih malformacija doseže do 8% što je dva do tri puta češće nego u općoj populaciji (Baker, Piddington, 1993). Više od 50% otpada na anomalije krvožilnog i središnjeg živčanog sustava. Najčešće anomalije krvožilnog sustava su: ventrikularni septalni defekt, atrijski septalni defekt, Fallotova tetralogija, transpozicija velikih krvnih žila, koarktacija aorte i sindrom hipoplastičnog lijevog srca. Anomalije središnjeg živčanog sustava nastaju zbog defekta zatvaranja neuralne cijevi, a obuhvaćaju

meningomijelocelu, encefalocelu i anencefaliju (Kallhan et al. 2002). Od skeletnih anomalija najčešći je sindrom kaudalne regresije (agenezija sakruma, fokomelija), agenezija lumbosakralne kralježnice i sirenomelija kod koje dolazi do fuzije donjih udova tako da tijelo izgleda poput sirene uz gastrointestinalne i genitourinarne malformacije. Ova anomalija je patognomonična za dijabetes. Bubrežne anomalije su ageneza bubrega, dvostruki ureter i hidronefroza, a najčešće gastrointestinalne malformacije su atrezija duodenuma i rektuma. Kao najvjerojatniji uzrok poremećaja embrionalnog razvoj navodi se oksidacijski stres koji inhibira ekspresiju regulatornih gena esencijalnih u procesu razvoja embrija što dovodi do apoptoze i abnormalne stanične proliferacije i diferencijacije (Li et al. 2005). Većina kongenitalnih anomalija se može dijagnosticirati ultrazvučnim pregledom, određivanjem razine HbA1c u 14. tjednu trudnoće i razine serumskog  $\alpha$ -fetoproteina između 15. i 18. tjedna trudnoće. Ako je vrijednost HbA1c manja od 7% onda je rizik nastanka anomalija jednak onome u trudnica koje ne boluju od dijabetesa. Ako je vrijednost između 7 i 8,5% rizik za nastanak anomalija je 5%, a ako je vrijednost iznad 10% tada rizik raste na 22% (Lucas et al. 1989).

Od drugog tromjesečja glavna karakteristika trudnoće ubrzani je fetalni rast. Zbog prekomjerne ponude glukoze fetusu, dolazi do hipertrofije  $\beta$ -stanica gušterače i posljedične hiperinzulinemije, što rezultira hiperplazijom, hipertrofijom svih stanica i tkiva, izuzev stanica središnjeg živčanog sustava te rađanjem hipertrofičnog novorođenčeta.

Makrosomno odnosno hipertrofično novorođenče je teže od 4.000 grama ili je iznad 90. percentile u odnosu na gestacijsku dob. Često je udružena s organomegalijom, osobito jetre i srca. Studije u Švedskoj su pokazale da je učestalost makrosomije 47% kod djece čije majke boluju od dijabetesa tipa 1 i 26% kod onih koje boluju od dijabetesa tipa 2 za razliku od 11% učestalosti kod djece čije su majke zdrave (Persson et al. 2011; Persson et al. 2013). Ovakva novorođenčad ima nešto drugačije antropometrijske mjere u odnosu na novorođenčad slične dužine i težine, a čije majke ne boluju od dijabetesa. Mjere uključuju veći postotak tjelesne masti, veća ramena i obujam ekstremiteta što uzrokuje smanjenje omjera glava-tijelo (McFarland et al. 1998). Makrosomija može biti uzrok mehaničkih komplikacija pri porodu vaginalnim putem, osobito distocije fetalnih ramena što može uzrokovati

ozbiljne porođajne ozljede kao što su fraktura klavikule ili paraliza pleksusa brahijalisa.

Novorođenčad dijabetičnih majki sklona je perinatalnoj asfiksiji, a rizični čimbenici su makrosomija, nedonešenost i hipoksija zbog majčine krvožilne bolesti. Zbog bolje porodničke skrbi ova komplikacija je sve rjeđa.

Sindrom respiratornog distresa jedna je od češćih komplikacija, prvenstveno zbog plućne hiposurfaktoze kao posljedice antagonističkog djelovanja fetalnog hiperinzulinizma na kortikosteroide koji potiču sintezu surfaktanta u fetalnim plućima. Drugi uzrok RDS-a može biti prolazna novorođenačka tahipneja ili srčana insuficijencija zbog hipertrofične kardiomiopatije (Mardešić et al. 2003).

.Hipertrofična kardiomiopatija nastaje zbog povećanog odlaganja masti i glikogena u miokardu, osobito u interventrikularnom septumu što reducira prostor unutar klijetke i uzrokuje insuficijenciju (Tyrala 1996). Dijagnosticira se ehokardiografski, prolazna je i popravljiva se s normalizacijom plazmatskog inzulina. Lijek izbora je propranolol dok je digitalis kontraindiciran zbog mogućnosti subvalvularne opstrukcije klijetke (Denfield et al. 1998).

Iako je većina fetusa dijabetičnih majki makrosomna, ipak manje od 5% fetusa ima intrauterino zaostajanje u rastu, odnosno njihova je težina ispod 5. percentile za gestacijsku dob. Najvažniji čimbenik rizika povezan sa zaostajanjem u rastu je majčina krvnožilna bolest, osobito retinalna i renalna vaskulopatija i/ili kronična hipertenzija. U toj situaciji dolazi do placentarne vaskularne insuficijencije. Fetus ne dobiva dovoljno hranjivih tvari preko posteljice zbog čega se razvija malnutricija. Prijenos kisika je također ograničen što dovodi do razvoja sekundarne policitemije (Creasy & Resnik, 1999).

## **5.1 Metaboličke komplikacije**

Hipoglikemija je najčešća posljedica slabo reguliranog dijabetesa u trudnoći. Definirana je vrijednostima glukoze manjima od 1,67 mmol/L u prva 72 sata nakon rođenja i manjima od 2,5 mmol/L nakon 72 sata kod donesene novorođenčadi, a za nedonoščad granica je 1,10 mmol/L (Mardešić et al. 2003). Najčešće nastaje kod makrosomne novorođenčadi, 1-2 sata nakon rođenja. Uzrok je hiperinzulinizam koji



nakon prekida dotoka glukoze kroz posteljicu izazove hipoglikemiju. Povećani rizik imaju i nedonošena te hipotrofična djeca sa smanjenim zalihami glikogena. Hipoglikemija se razvija tek 6-8 sati nakon rođenja kada se iscrpe zalihe glikogena. Potrebno je na vrijeme prepoznati hipoglikemiju, jer neliječena dovodi do konvulzija, kome i oštećenja mozga.

Hipokalcemija nastaje kada je razina serumskog kalcija ispod 1,75 mmol/L, a zapaža se između 12 i 72 sata nakon rođenja. Zapaža se u 50% djece dijabetičnih majki, a vjeruje se da je posljedica prolazne hipoparatiroidoze.

Hipomagnezemija s vrijednostima ispod 0,75 mmol/L se pojavljuje u 40% djece u prvim trima danima nakon rođenja. Može biti posljedica majčine hipomagnezemije u slabo reguliranom dijabetesu. Budući da koči funkciju paratiroidne žlijezde, treba izmjeriti razinu magnezija u serumu kod hipokalcemije koja ne odgovara na liječenje. Tek nakon korekcije hipomagnezemije biti će moguća normalizacija kalcija u serumu. Hiperbilirubinemija se pojavljuje u približno 25% novorođenčadi dijabetičnih majki, što je dva puta češće nego u općoj populaciji (Cordero et al. 1998). Čimbenici povezani s hiperbilirubinemijom su nedonešenost, policitemija i makrosomija.

Policitemija je definirana vrijednošću hematokrita iznad 65% i koncentracijom hemoglobina iznad 20 g/dL. Nastaje zbog povećanog lučenja fetalnog eritropoetina kao odgovor na kroničnu fetalnu hipoksiju i hiperglikemiju (Widness et al. 1990). Policitemija može uzrokovati sindrom hiperviskozne krvi, koji uključuje zgrušavanje krvi, ishemiju i infarkte vitalnih tkiva uključujući bubrege i središnji živčani sustav.

## **5.2 Dugotrajne posljedice**

Novorođenčad dijabetičnih majki ima veći rizik da i sama razviju dijabetes. Studije su pokazale da do dobi od 10 do 16 godina 19,3% novorođenčadi iz takvih trudnoća razvije oštećenu toleranciju glukoze (McKinney et al. 1999). Također je utvrđeno da hiperglikemija majke može potaknuti promjene u fetusu koje vode prema razvoju pretilosti i metaboličkog sindroma u kasnijoj dobi, u čemu najveći rizik ima makrosomna novorođenčad (Plagemann 2005; Eriksson et al. 2007).

## 6. KOMPLIKACIJE DIJABETIČNIH TRUDNICA

Trudnoća kod dijabetičnih trudnica ne predstavlja rizik samo za fetus nego i za majku. Perinatalni ishod pogoršavaju komplikacije kao što su dijabetična ketoacidoza, preeklampsija, infekcije, nefropatija. Osim komplikacija, loša antenatalna skrb znatno povećava perinatalni mortalitet. Za određivanje težine majčinog dijabetesa i prognoze ishoda trudnoće se rabi klasifikacija dijabetesa u trudnoći koju je predložila Priscila White, a modificirao ju Pedersen.

Tablica 3. „White-klasifikacija“ dijabetesa u trudnoći Prema: Pedersen 1977.

Stupanj	Opis
<b>A</b>	Dijagnoza na temelju oGTT-a prije trudnoće, bilo koja dob početka i trajanje, liječenje samo dijetom
<b>B</b>	Početak bolesti >20. god, trajanje <10 god
<b>C</b>	Početak bolesti 10.-19. god, trajanje 10-19 god
<b>D</b>	Početak bolesti <10. god, trajanje >20 god, neproliferativna retinopatija
<b>R</b>	Proliferativna retinopatija
<b>F</b>	Nefropatija sa proteinurijom >500 mg/dan
<b>RF</b>	Kriteriji obuhvaćaju R i F stupanj
<b>G</b>	Ranija mrtvorodenost
<b>H</b>	Ateroskleroza koronarnih arterija
<b>T</b>	Prethodna transplantacija bubrega

Stupanj A zahtjeva samo terapiju dijetom, dok se ostali stupnjevi liječe inzulinom.

Dijabetična retinopatija je vodeći uzrok sljepoće u žena između 24 i 64 godine. Karakterizirana je neovaskularizacijom, odnosno rastom kapilara preko površine mrežnice. Pogoršava se tijekom trudnoće što se povezuje s lošom kontrolom glikemije (Chew et al. 1995). Nakon trudnoće blaži oblici retinopatije se obično

povuku. U terapiji se koristi fotokoagulacija laserom koja se može primijeniti prije ili za vrijeme trudnoće.

Dijabetična nefropatija pojavljuje se u oko 5% dijabetičnih trudnica. Loš perinatalni ishod se može očekivati ako je u prvom tromjesečju trudnoće proteinurija veća od 300 mg/24h, a serumski kreatinin viši od 130  $\mu\text{mol/L}$ . Visoka je učestalost preuranjenih porođaja, intrauterinog zastoja u rastu i preeklampsije (Khoury et al. 2002). Trudnice iz T skupine White-klasifikacije, nakon transplantacije bubrega imaju visoku učestalost komplikacija, osobito preeklampsije i zato zahtijevaju posebnu pažnju (Deshpande et al. 2011).

Preeklampsija je češća kod dijabetičnih trudnica (10% u odnosu na 4% kod zdravih trudnica), a učestalost raste na 30% ako postoji krvožilna bolest (Garner et al. 1990). Očituje se znakovima hipertenzije i proteinurijom. Učestalost preeklampsija raste s težinom i trajanjem bolesti prema White-klasifikaciji i u trudnica sa slabijom kontrolom glikemije (Sibai et al. 2000).

Oblik dijabetične neuropatije koji stvara probleme u trudnoći je autonomna neuropatija zbog pojave ortostatske hipotenzije, hiperemeze, smanjenog odgovora katekolamina na hipoglikemiju i retencije urina. Hiperemeza može otežavati kontrolu glikemije, pa se preporuča liječenje antagonistima  $\text{H}_2$ -receptora.

Infekcije su znatno učestalije u dijabetičnih trudnica, osobito urogenitalne, respiracijske, infekcije rane i puerperalni endometritis. U 4% trudnica se može očekivati pijelonefritis, a rizik nastanka endometritisa nakon carskog reza je dvostruko veći. Značajna bakterijurija iznosi 40%.

Dijabetična ketoacidoza se pojavljuje u manje od 1% slučajeva. Nastaje pri trudničkoj hiperemezi, gastropatiji, pri terapiji  $\beta$ -simpatomimeticima, za vrijeme infekcije i pri hiperglikemiji. Ovo je stanje jako ozbiljno jer fetalni gubitak iznosi do 20% (Kuvačić et al. 2002).

## 7. KONTROLA DIJABETESA U TRUDNOĆI

Stroga kontrola glikemije kod trudnica oboljelih od dijabetesa tipa 1 i tipa 2 je povezana s boljim perinatalnim ishodom. Reguliranje hiperglikemije i odgovarajuća terapija prije začeća će smanjiti rizik nastanka kongenitalnih anomalija, zbog čega je važno informirati pacijentice s dijabetesom o dobrobitima planiranja trudnoće. Ne postoji medicinska kontraindikacija za trudnoću kod žena oboljelih od dijabetesa ako nemaju komplikacija, pridruženih bolesti i ako je glikemija regulirana. Žene koje začnu unutar 10 godina od početka dijabetesa, a prije pojave vaskularnih komplikacija, imaju najmanji rizik za loš perinatalni ishod. No ako pacijentica ima smanjenu bubrežnu funkciju kao posljedicu dijabetičke nefropatije, tešku hipertenziju, progresivnu retinopatiju koja ne odgovara na terapiju, težu srčanu bolest ili tešku dijabetičku ketoacidozu tijekom prvih tjedana gestacije, tada začeće odnosno nastavak trudnoće nije preporučen.

U prekonceptcijskoj obradi budućoj se majci preporučuje da se drži odgovarajuće dijete, da uzima odgovarajuće doze folne kiseline, prestane pušiti i konzumirati alkohol. Kod trudnica s dijabetesom tipa 2 potrebno je uvesti inzulinsku terapiju što je ranije moguće zbog nedokazane sigurnosti oralnih hipoglikemika. Doza se određuje individualno, a koristi se kombinacija kratko i srednjedugodjelujućeg inzulina. Nužno je kontrolirati HbA1c jednom mjesečno, koji prema najnovijim preporukama treba biti manji od 6,5% (American Diabetes Association 2014). Poželjna je kontrola oftalmologa i neurologa ukoliko nije obavljena u prethodnoj godini. Trudnica bi trebala svakodnevno mjeriti glukozu u kapilarnoj krvi. Idealne vrijednosti su manje od 5 mmol/L natašte i manje od 7,8 mmol/L nakon jela. Ako pacijentica ima pratećih bolesti potrebno je prilagoditi terapiju. Primjerice trudnice koje imaju hipertenziju, ne smiju uzimati ACE inhibitore ili antagoniste angiotenzinskih receptora zbog dokazanog teratogenog učinka u prvom tromjesečju trudnoće (Cooper et al. 2006).

Tijekom prvog trimestra obavlja se prvi ultrazvučni pregled. Potrebno je potvrditi vitalnost ploda zbog visoke učestalosti spontanih pobačaja. Bitno je točno odrediti gestacijsku dob kako bi se kasnije u tijeku trudnoće mogao pratiti rast djeteta i na vrijeme primijetiti ako je došlo do ubrzanog rasta ili zaostajanja u rastu.

Tablica 4. Specifična antenatalna skrb za žene s dijabetesom

Pregled	Skrb tijekom trudnoće
<b>Prekonceptijska obrada</b>	Pružiti savjete o prehrani, uvesti adekvatnu inzulinsku terapiju, kontrola HbA1c, kontrola nefrologa i oftalmologa
<b>7.-9. tjedna</b>	Potvrditi vitalnost ploda i odrediti gestacijsku dob
<b>16. tjedan</b>	Kontrola mrežnice kod pacijentica koje su pokazivale znakove retinopatije na prvom pregledu
<b>20. tjedan</b>	Detaljan ultrazvučni pregled na strukturne anomalije i fetalni ehokardiogram, ponoviti HbA1c, proteine u urinu
<b>28. tjedan</b>	UZV praćenje fetalnog rasta i volumena amnionske tekućine
<b>32. tjedan</b>	UZV praćenje fetalnog rasta i volumena amnionske tekućine
<b>36. tjedan</b>	UZV praćenje fetalnog rasta i volumena amnionske tekućine, odlučiti o načinu dovršenja trudnoće
<b>38. tjedan</b>	Započeti s indukcijom trudova ili dovršiti trudnoću carskim rezom, ako se čeka spontani početak trudova započeti s testovima procjene biofizičkog profila fetusa
<b>39. tjedan</b>	Test procjene biofizičkog profila fetusa
<b>40. tjedan</b>	Test procjene biofizičkog profila fetusa
<b>41. tjedan</b>	Test procjene biofizičkog profila fetusa

U drugom tromjesječju naglasak je na otkrivanju anomalija. Radi se detaljan ultrazvučni pregled s procjenom nuhalnog nabora i fetalnim ehokardiogramom. Određuje se razina serumskog  $\alpha$ -fetoproteina (Moore, 1999). Procjenjuje se kontrola bolesti. Do kraja drugog tromjesječja potrebe za inzulinom se najčešće udvostruče.

Najveći problem predstavlja razdoblje između doručka i ručka kada najčešće dolazi do hipoglikemije.

Ultrazvučni pregledi u trećem tromjesječju kojima se prati rast i razvoj fetusa te volumen amnionske tekućine obavljaju se svaka 4 tjedna do 38. tjedna trudnoće. Ako procjena težine fetusa ukaže na makrosomno dijete treba razmotriti dovršenje trudnoće carskim rezom zbog velike učestalosti porođajnih ozljeda. Oprez je potreban i u slučaju polihidramnioze jer je povećan rizik nastanka prijevremenog porođaja i prijevremene ruptur plodovih ovojnica. U 38. tjednu trudnoće treba predložiti indukciju porođaja ili porođaj carskim rezom ako za to postoje indikacije. Nema kontraindikacija za primjenu steroida u svrhu ubrzanja sazrijevanja fetalnih pluća no potrebno je prilagoditi dozu inzulina. Trudnice s dobrom kontrolom glikemije i bez dodatnih komplikacija mogu čekati spontani početak poroda.

U međuvremenu ih treba hospitalizirati i pratiti stanje fetusa kardiografijom. Izrađuje se biofizički profil fetusa koji se sastoji od 5 komponenata (Tablica 5).

Tablica 5. Biofizički profil fetusa

	<b>Komponenta</b>	<b>Kriterij</b>	<b>Bodovi</b>
1.	Non-stress test	Reaktivan	2
2.	Fetalni pokreti	3 pokreta u 30 minuta	2
3.	Tonus fetusa	1 ili više epizoda ekstenzije i povratka u fleksijski stav	2
4.	Pokreti disanja	Pokreti disanja koji traju 30 i više sekundi unutar pola sata	2
5.	Volumen amnijske tekućine	Najveći džep amnijske tekućine veći od 2x2cm	2

Ako je ukupan zbroj bodova 8 i više nema opasnosti za fetus, ako je zbroj 6 potrebno je ponoviti test nakon 24 sata dok se trudnica odmara. Zbroj 4 i manje pokazuje visok stupanj ugroženosti fetusa te je indicirana indukcija porođaja.

Za vrijeme porođaja potrebno je mjeriti razinu glukoze svaki sat i spriječiti razvoj ketoacidoze. Željeni raspon glukoze u krvi je između 4 i 7 mmol/L. Trudnicama sa dijabetesom tipa 1 uobičajeno dajemo infuziju 5%-tne dekstroze u otopini Ringerovog laktata i inzulina 0,02-0,04 IU/kg tjelesne težine. Elektivni carski rez je poželjno ugovoriti rano ujutro (NICE clinical guidelines, 2008).

## 8. ZAHVALA

Na kraju ovog preglednog rada željela bih se zahvaliti određenim osobama koje su zaslužne za izradu ovog diplomskog rada te svima koji su bili uz mene tijekom cijelog mog studija medicine i školovanja.

Na prvom mjestu zahvalila bih se svom mentoru prof. dr. sc. Josipu Đelmišu, dr. med. i Josipu Jurasu, dr. med., koji su mi svojim savjetima pomogli u oblikovanju sadržaja rada i pronalasku literature te me savjetovali tijekom pisanja rada.

Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima Anđelki i Mariu, bratu Ivanu, sestri Mii i ostaloj obitelji koji su mi bili podrška i potpora u cijelom mojem dugogodišnjem školovanju.

Na kraju bih se još zahvalila svim svojim prijateljima i kolegama, naročito Jeleni, Leonu, Mariji, Petru i Tinu koji su mi moje školsko i studentsko doba ispunili smijehom, srećom, izlascima i putovanjima koje nikad neću zaboraviti.



## 9. LITERATURA

American Diabetes Association (2014) Standards of medical care in diabetes; Diabetes Care; 37 Suppl 1:S14.

Baker L, Piddington R (1993) Diabetic embryopathy: a selected review of recent trends. J Diabetic Complications; 7:204-212.

Chew EY, Mills JL, Metzger BE (1995) Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. Diabetes Care 18:631.

Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, Hall K, Ray WA(2006) Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. N Engl J Med. 354(23):2443-51.

Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG (1998) Management of infants of diabetic mothers. Arch Pediatr Adolesc Med 152:249.

Creasy RK, Resnik R. Intrauterine growth restriction (1999) In: Creasy RK, Resnick R, editors. Maternal-fetal medicine 4<sup>th</sup> edition. Philadelphia: WB Saunders 569– 84.

Denfield SW, Gajarski RJ, Towbin JA (1998) Cardiomyopathies. In: The science and practice of pediatric cardiology, Garson AG, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (Eds), Williams and Wilkins, Baltimore 1851.

Deshpande NA, James NT, Kucirka LM (2011) Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 11(11):2388-404.

Eriksson JG, Forsen TJ, Osmond C, Barker DJ (2003) Pathways of infant and childhood growth that lead to type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 26(11):3006-10

Garner PR (1990) preeclampsia in diabetic pregnancies. Am J Obstet Gynecol 163:505-508.

Herrera E (2000) Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. *Euro J Clin Nutr* 54 (Suppl 1): S47-S51.

<http://emedicine.medscape.com/article/127547-overview#aw2aab6b8>, (posljednji pristup 08.06.2014)

<http://www.idf.org/diabetesatlas/download-book>, (posljednji pristup 6.6.2014)

Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard JG, Moeller M, Beck-Nielsen H (2004) *Diabetes Care*. 27(12):2819-23.

Kalhan SC, Parimi PS, Lindsay CA (2002) Pregnancy complicated by diabetes mellitus. In: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. *Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*. 7<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Mosby 1357– 62.

Kapoor N, Sankaran S, Hyer S, Shehata H (2007) Diabetes in pregnancy: a review of current evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol* 19:586.

Khoury JC, Miodovnik M, LeMasters G, Sibai B (2002) Pregnancy outcome and progression of diabetic nephropathy. What's next? *J Matern Fetal Neonatal Med* 11:238.

Krishna Murthy E, Pavlic-Renar I, Metelko Z (2002) Diabetes and Pregnancy, *Diabetologia Croatica*, 31(1), 131-146.

Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J (2009) *Porodništvo*, Zagreb, Medicinska naklada 365-370

Li R, Chase M, Jung SK (2005) Hypoxic stress in diabetic pregnancy contributes to impaired embryo gene expression and defective development by inducing oxidative stress. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 289:E591.

Lucas MJ, Leveno KJ, Williams ML, Raskin P, Whalley PJ (1989) Early pregnancy glycosylated hemoglobin, severity of diabetes, and fetal malformations. *Am J Obstet Gynecol*. 161(2):426-31.

Mardešić D (2003) *Pedijatrija*, Zagreb, Školska knjiga; 366-367

McFarland MB, Trylovich CG, Langer O (1998) Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. *J Matern Fetal Med*; 7:292.

McKinney PA, Parslow R, Gurney KA, Law GR, Bodansky HJ, Williams R (1999) Perinatal and neonatal determinants of childhood type 1 diabetes. A case-control study in Yorkshire, U.K. *Diabetes Care*. 22(6):928-32.

Mehers KL, Gillespie KM (2008) The genetic basis for type 1 diabetes. *Brit Med Bull*; 88:115–29

Moore TR (1999) Diabetes in pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R, editors. *Maternal-fetal medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 964– 95.

Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab: Izvješće za 2012. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2013.

Negrato C A, R. Mattar, M. B. Gomes (2012) Adverse pregnancy outcomes in women with diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 4:41

NICE clinical guideline 63: Management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period (2008) [guidance.nice.org.uk/cg63](http://guidance.nice.org.uk/cg63) (posljednji pristup 10.06.2014)

Nold J. L. and M. K. Georgieff (2004) Infants of diabetic mothers. *Pediatric Clinics of North America* 51 619– 637

Pedersen J (1977) *The pregnant diabetic and her newborn. Problems and management*. 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore: Williams and Wilkins

Persson M, Fadl H, Hanson U, Pasupathy D (2013) Disproportionate body composition and neonatal outcome in offspring of mothers with and without gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*; 36:3543.

Persson M, Norman M, Hanson U (2009) Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large, population-based study. *Diabetes Care*; 32:2005.

Persson M, Pasupathy D, Hanson U, Norman M (2011) Birth size distribution in 3,705 infants born to mothers with type 1 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care*; 34:1145.

Plagemann A (2005) Perinatal programming and functional teratogenesis: impact on body weight regulation and obesity. *Physiol Behav.* 15;86(5):661-8.

Ryann EA, Enns L (1988) Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*; 67: 341

Sibai BM, Caritis S, Hauth J (2000) Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol*; 182:364.

Sibai BM, Caritis SN, Hauth JC (2000) Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. The National institute of Child health and Human Development Maternal- Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*; 183:1520.

Tyrala EE (1996) The infant of the diabetic mother. *Obstet Gynecol Clin North Am*; 23:221.

Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B (2008) Šećerna bolest; *Interna medicina* 1244-1264. Zagreb, Naklada Ljevak

Widness JA, Teramo KA, Clemons GK (1990) Direct relationship of antepartum glucose control and fetal erythropoietin in human type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy. *Diabetologia*; 33:378.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 26. srpnja 1989. godine u Mostaru. Završila sam OŠ Marka Marulića, te Opću gimnaziju u Ljubuškom. Paralelno s osnovnom i srednjom školom profesionalno sam trenirala rukomet i sudjelovala na raznim međunarodnim natjecanjima. 2008. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Od 2008. godine aktivni sam član sportske udruge studenata medicine „SportMEF“, a od 2012. voditelj rukometne sekcije. Nastupala sam na Sveučilišnom prvenstvu grada Zagreba, Sveučilišnom prvenstvu Hrvatske, te na Sportskim susretima biomedicinskih fakulteta „Humanijada“, gdje sam osvojila brojna priznanja.

Od 2012. godine aktivni sam član udruge studenata medicine „CroMSIC“, gdje sam sudjelovala u organizaciji raznih projekata. Tijekom 2013. i 2014. godine sudjelovala sam na nekolicini sastanaka Međunarodne udruge studenata medicine-IFMSA (International Federation of Medical Students' Associations).

Sudjelovala sam na 12. i 13. ZIMS-u (Zagreb International Medical Summit) u studenom 2012/13. godine.

Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom, te posjedujem osnovne računalne vještine (rad u MS Office paketu, Adobeovim i Googleovim aplikacijama).