Dugoročne posljedice gestacijskog dijabetesa melitusa

El Aklouk, Barjes

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:146595

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-04**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Barjes El Aklouk

Dugoročne posljedice gestacijskog dijabetesa melitusa

Diplomski rad

Zagreb 2021.

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

POPIS KRATICA

ARDS - *engl.* acute respiratory distress syndrome - sindrom akutnog respiracijskog distresa

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

FIGO - *engl.* International Federation of Gynecology and Obstetrics – Međunarodni savez ginekologije i porodništva

GDM - gestacijski dijabetes melitus

HAPO STUDY - *engl.* Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome – Studija za hiperglikemiju i nepovoljni ishod trudnoće

IADPSG - *engl.* International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups - Međunarodna udruga za dijabetes u skupinama za proučavanje trudnoće

IL-6 - interleukin 6

KBB - kronična bubrežna bolest

KVB - kardiovaskularna bolest

LDL - *engl.* low-density lipoprotein – lipoprotein niske gustoće

NAFLD - *engl.* non-alcoholic fatty liver disease – nealkoholna masna bolest jetre

T2DM – dijabetes melitus tipa 2

VSD - ventrikulski septalni defekt

WHO - *engl.* World Health Organization – Svjetska zdravstvena organizacija

SAŽETAK

Dugoročne posljedice gestacijskog dijabetesa melitusa

Gestacijski dijabetes melitus stanje je narušenog metabolizma glukoze koje nastaje zbog inzulinske rezistencije kod trudnica i povećane potrebe za inzulinom tijekom fetalnog razvoja. Poremećaj se prvi put dijagnosticira u trudnoći. Dijabetes u trudnoći značajno povećava rizik od smrtnosti majki i djece. Najčešće malformacije uzrokovane dijabetesom su anomalije središnjeg živčanog i kardiovaskularnog sustava koje često mogu biti smrtonosne. Komplikacije zbog GDM-a ne utječu samo na dijete, već i na majku, a uključuju kroničnu hipertenziju, povećanu incidenciju urogenitalnih i respiratornih infekcija te preeklampsiju i eklampsiju. Dugoročno, žene koje su imale gestacijski dijabetes imaju povećan rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti kasnije u životu, a gotovo polovica njih razvije dijabetes tipa 2 u roku od pet do deset godina nakon poroda. Cilj ovog diplomskog rada predstaviti je i dokazati ove izjave s naglaskom na dugoročnim posljedicama i ponuditi mogućnost dostupnih terapijskih i preventivnih rješenja.

SUMMARY

Long - term consequences of gestational diabetes mellitus

Gestational diabetes mellitus is a condition of impaired glucose metabolism that occurs due to the insulin resistance of the pregnant women and the increased need for insulin during the fetal development. The disorder is first diagnosed in pregnancy. Diabetes in pregnancy significantly increases the risk of maternal and child mortality. The most common malformations caused by diabetes are anomalies of the central nervous and cardiovascular systems that can often be fatal. Complications due to GDM affect not only the child but also the mother, and include chronic hypertension, increased incidence of urogenital and respiratory infections, and preeclampsia and eclampsia. In the long run, women who have had gestational diabetes are at increased risk for developing cardiovascular disease later in life, and nearly half of them develop type 2 diabetes within five to ten years after giving birth. The aim of this topic is to present and prove all these statements with an emphasis on long-term consequences and offer the possibility of available therapeutic and preventive solutions.

SADRŽAJ

1. UVOD....1

2. GESTACIJSKI DIJABETES MELITUS....2

2.1 Dijagnostika....2

2.2 Terapijski modaliteti....3

2.3 Komplikacije tijekom trudnoće....4

3. DUGOROČNE POSLJEDICE GESTACIJSKOG DIJABETESA MELITUSA....6

3.1 Dugoročne posljedice GDM-a na zdravlje majke....6

3.1.1 Metabolički sindrom....7

3.1.2 Dijabetes melitus tip 2....8

3.1.3 Kardivaskularne i bubrežne bolesti....8

3.2 Dugoročne posljedice kod djeteta....9

3.2.1 Pretilost....10

3.2.2 Poremećaj metabolizma glukoze....11

3.2.3 Nealkoholna masna jetra....12

4. PREVENCIJA GESTACIJSKOG DIJABETESA MELITUSA....13

5. ZAKLJUČAK....14

6. ZAHVALA....15

LITERATURA....16

ŽIVOTOPIS....22

1 UVOD

Gestacijska šećerna bolest (GDM) postala je glavni javnozdravstveni problem i jedna od tema o kojoj se najviše raspravlja u suvremenom porodništvu (1). Zbog sve veće prevalencije GDM-a u svijetu raste utjecaj i važnost ovog zdravstvenog stanja u kvalitetnoj antenatalnoj skrbi. GDM je povezan s ozbiljnim štetnim perinatalni ishodima i nepovoljnim dugoročnim zdravstvenim posljedicama za oboje: majku i njezino dijete (2). Unatoč velikoj količini znanja prikupljenog u vezi s GDM-om, medicinska zajednica i dalje je neodlučna i još uvijek raspravlja o najprikladnijoj dijagnostičkoj strategiji, politici probira i mogućnostima liječenja trudnoća kompliciranih GDM-om (3). Ta neriješena pitanja izazivaju kontroverze, motiviraju daljnja istraživanja i doprinose sve većem interesu za GDM. Nadalje, s porastom prevalencije pretilosti u svijetu, vjerojatno je da će GDM i dalje biti veliki problem za trudnice (3). U prošlosti se vjerovalo kako je GDM relativno blago stanje s kratkotrajnim posljedicama za žene i njihovu djecu, međutim posljednjih desetaka godina dokazi su upravo suprotni te, osim što uzrokuje znatne kratkoročne komplikacije, kako za majku, tako i za dijete, također dovodi i do dugoročnih posljedica za majku i dijete od kojih je najznačajnija predispozicija za razvoj metaboličkog sindroma i dijabetesa tipa 2 (2). Održavanje odgovarajuće razine glukoze u krvi tijekom GDM-a smanjuje morbiditet i za majku i za dijete (3,4). Nažalost, danas ne postoji jedinstvena strategija za probir i dijagnostiku bolesti na globalnoj razini te je teško predvidjeti hoće li i s kojom vjerojatnošću dijete i majka razviti dugoročne komplikacije kasnije u životu. Promjena načina života, fizička aktivnost te prehrana s nižim glikemijskim indeksom vrlo su važni preventivni programi, a predstavljaju i prvu linije terapije (1, 2, 4).

2 GESTACIJSKI DIJABETES MELITUS

Gestacijski dijabetes melitus, poznat i kao dijabetes u trudnoći, predstavlja intoleranciju na glukozu s početkom ili prvim prepoznavanjem tijekom trudnoće. Karakterizira ga smanjena tolerancija na glukozu kao posljedica disfunkcije β stanica gušterače majke, što rezultira nedostatkom inzulina za reguliranje homeostaze glukoze tijekom trudnoće s posljedičnom hiperglikemijom (1). Gestacijski dijabetes sve je češći i procjenjuje se da pogađa više od 20 milijuna živorođene djece (otprilike jedno na šest) širom svijeta. Najčešće se prezentira kao akutno stanje s kratkoročnim problemima za majku i dijete jer se tolerancija na glukozu normalizira nakon trudnoće (2). Međutim, studije su dokazale da je gestacijski dijabetes također čimbenik rizika za dugoročne bolesti ne samo majke, već i djeteta. Klinički je često asimptomatski, dok se simptomi koji se javljaju najčešće manifestiraju kao pojačano mokrenje, izrazita žeđ i jaki umor (2). Gestacijski dijabetes dijagnosticira se u 3% do 14% trudnica, a 1 od 4 trudnoće komplicira određeni stupanj hiperglikemije. Sve veća prevalencija gestacijske intolerancije na glukozu djelomično je uzrokovana epidemijom pretilosti. Iako je populacija GDM-a vrlo heterogena, žene s GDM-om mogu se grupirati u skladu s njihovim profilima osjetljivosti na inzulin i izlučivanja inzulina. Polovica žena s GDM-om prvenstveno je otporna na inzulin, 30% ima oslabljeno izlučivanje inzulina, a preostalih 20% ima kombinaciju oba slučaja (3).

2.1 Dijagnostika

Iako su postupci probira i dijagnostički kriteriji razlikuju među zemljama, GDM se obično dijagnosticira oralnim testom tolerancije glukoze između 24. tjedna i 28. tjedana trudnoće (2). Točan proces i dijagnostičke vrijednosti oGTT-a GDM-a uvelike se razlikuju diljem svijeta. Međunarodna udruga za dijabetes u skupinama za proučavanje trudnoće (IADPSG), Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) i FIGO podržale su oGTT testiranje u "jednom koraku"

koristeći pragove od 5,1 mmol/L; 10,0 mmol/L nakon 1 h i 8,5 mmol/L nakon 2 h u dozi od 75 grama glukoze za dijagnozu GDM-a. Osim oGTT-a koristi se i metoda mjerenja glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) i naširoko se koristi za dijagnozu dijabetesa izvan trudnoće. Međutim, studije su pokazale da ima slabe rezultate u predviđanju ishoda trudnoće te mu je vrijednost ograničena, osim u ranoj trudnoći novootkrivene hiperglikemije (4).

Table 1
Diagnostic criteria for 75-g oral glucose tolerance test for gestational diabetes

Examination Interval (h)	Plasma Glucose Concentration
Fasting	5.1–6.9 mmol/L (92–125 mg/dL)
1	≥10.0 mmol/L (153–199 mg/dL)
2	8.5–11.0 mmol/L (153–199 mg/dL)

Adapted from Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: A World Health Organization Guideline. Diabetes Res Clin Pract 2014;103(3):341-363; with permission.

Slika 1. Smjernice WHO za klasifikaciju GDM-a (3)

2.2 Terapijski modaliteti

Jednom kada se ženi dijagnosticira GDM, strategija liječenja obuhvaća dva modaliteta: promjenu životnog stila i farmakološku terapiju. s ciljem održavanja normoglikemijskog stanja i sprječavanja prekomjernog debljanja što rezultira smanjenjem maternalnih i fetalnih komplikacija (5). Žene su često motivirane za donošenjem pozitivnih zdravstvenih odluka tijekom trudnoće što često olakšava i poboljšava suradnju liječnika i trudnice te doprinosi boljem ishodu liječenja (3). Promjene načina života uključuju adekvatnu prehranu i tjelovježbu. Niskokalorična prehrana i prehrana namirnicama koje sadrže niski glikemijski indeks izuzetno je važna za izbjegavanje postprandijalne hiperglikemije i smanjenje inzulinske rezistencije (5). Farmakološko liječenje indicirano je u slučajevima kada konzervativne metode ne daju očekivane razine glukoze tijekom praćenja. Najčešće

primjenjivani lijekovi su inzulin i metformin, od kojih metformin ima manje nuspojava, ali prelazi fetoplacentarnu barijeru. Često se koristi u slučajevima kada inzulin nije moguće prepisati trudnici. Međutim, čak 46% trudnica s GDM iziskuje dodatni inzulin za održavanje optimalne razine glukoze u krvi. Osim metformina, kao oralni antidijabetik koristi se i gliburid koji u usporedbi s inzulinom ima povećani rizik od neonatalne hipoglikemije i makrosomije (5).

2.3 Komplikacije tijekom trudnoće

U trudnica s dijagnozom GDM-a postoji veća šansa za razvoj komplikacija naspram trudnica koje nemaju dijagnozu. Istraživanja su pokazala da žene s neliječenim GDM-om imaju povećan rizik od perinatalnog i maternalog morbiditeta i mortaliteta (6). Trudnice s dijagnozom GDM-a pod povećanim su rizikom od razvoja hipertenzije i preeklampsije te poroda carskim rezom. Fetus u takve majke ima povećan rizik od makrosomije, distocije ramena, traume pri rođenju te povećanu incidenciju respiratornih i metaboličkih komplikacija (hipoglikemija, hiperbilirubinemija) (7). HAPO studija dokazala je pozitivnu korelaciju između povećane razine glukoze u plazmi i pet sekundarnih ishoda koji uključuju, osim navedene distocije ramena i porođajnih trauma, i hiperbilirubinemiju, preuranjeni porod i hiperinzulinemiju koja može dovesti do makrosomije (6). Prijevremeni porođaji povezani su s lošom kontrolom glikemije te naposlijetku dovode do povećane potrebe za djetetovim liječenjem u jedinicama intenzivne skrbi zbog respiratorne insuficijencije i hipoglikemije (8). Zbog povećane razine glukoze koja prolazi kroz posteljicu, dijete majke s GDM-om može razviti kompenzatornu hiperinzulinemiju koja dovodi do makrosomije i predstavlja rizik za kasnije metaboličke bolesti i pretilost (9). HAPO studija dokazala je koleraciju između makrosomije, povećane razine C-peptida i neonatalne hipoglikemije. Relativna hipoksija fetusa, sekundarno uzrokovana hiperinzulinemijom i ubrzanim radom metabolizma uzrokuje

povećano izlučivanje eritropoetina s posljedičnom policitemijom u fetusa (9). GDM u djeteta može uzrokovati anomalije i bolesti više organskih sustava. Od kardiovaskularnih anomalija spominju se transpozicija velikih krvnih žila, VSD i koarktacija aorte, (9) dok su respiratorne tegobe jedne od najopasnijih komplikacija s visokom incidencijom od 34% s mogućnošću razvoja ARDS-a (4-6%) (6). Navedene komplikacije moguće je umanjiti terapijom koja uključuje promjenu prehrane, održavanje optimalne razine glukoze u krvi i pravovaljanu inzulinsku terapiju (6).

3 DUGOROČNE POSLJEDICE GESTACIJSKOG DIJABETESA MELITUSA

Trudnice s GDM-om imaju povećan rizik za razvoj T2DM kasnije u životu (10). Ta je učestalost veća u obitelji trudnica u kojima postoji obiteljska anamneza dijabetesa tip II te iznosi 30% dok je učestalost razvoja T1DM manja sa stopom od 5-10% (10). Žene s anamnezom GDM-a također se suočavaju s povećanim rizicima za druge bolesti, prvenstveno kardiovaskularnih, ali imaju također i značajan rizik za razvoj metaboličkog sindroma (11). Veličina rizika za kardiovaskularne bolesti nakon GDM-a danas je manje poznata (12). U posljednja 2 do 3 desetljeća dokazi iz animalnih modela studija, ljudske epidemiologije i kliničkih izvješća pokazuju da intrauterina izloženost GDM-u može u fetusa uzrokovati povećani rizik za dugoročne posljedice, uključujući veću pretilost, poremećaj metabolizma glukoze i potencijalno povećan rizik razvoja DM-a (12). Međutim, potrebno je više studija kako bi se istražili dugoročni učinci na plod jer mehanizmi nisu u potpunosti razjašnjeni kao što su u majke (13).

3.1 Dugoročne posljedice GDM-a na zdravlje majke

Uz sve veću prevalenciju pretilosti kod žena reproduktivne dobi, stope GDM-a će se nastaviti povećavati, a time i dugoročne posljedice na zdravlje majke (14). U žena s prethodno dijagnosticiranim GDM-om, razvoj dijabetesa tipa 2 može se spriječiti ili odgoditi promjenom u načinu života i/ili liječenjem. Sustavni programi praćenja bolesti bili bi idealni za sprječavanje napredovanja dijabetesa, ali takvi programi nažalost nedostaju u rutinskom kliničkom ustroju u većini zemalja (15). Pretilost, metabolički sindrom i T2DM svakako su izazovi s kojima se suvremena ginekologija i opstetricija često susreću diljem svijeta te ostavljaju posljedice ne samo na majku, već i na dijete (15).

3.1.1 Metabolički sindrom

Metabolički sindrom odnosi se na pojavu nekoliko poznatih kardiovaskularnih čimbenika rizika, a najveći problem u okviru metaboličkog sindroma predstavlja pretilost s porastom indeksa tjelesne mase žena reproduktivne dobi (17). U razmatranjima posljedica GDM-a, vrijedno je spomenuti i prospektivno istraživanje docenta Josipa Jurasa koje je imalo za cilj dokazati da žene s GDM-om u anamnezi za razliku od žena s urednim trudnoćama češće imaju dugoročne zdravstvene posljedice poput veće incidencije metaboličkog sindroma i inzulinske rezistencije. U istraživanju su sudjelovale pacijentice s GDM-om dijagnosticiranim prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije iz 2006. godine s koncentracijom glukoze ≥ 7,8 mmol/L u plazmi venske krvi 2 sata poslije oGTT-a sa 75 grama glukoze. Trudnice uključene u studije bile su one do 28. tjedna gestacije zbog terapijskih mogućnosti i etičkih načela, a bile su podijeljene u skupine s obzirom na vrijeme proteklo od porođaja do kontrolnog pregleda, i to redom u skupinu A (6 mjeseci), skupinu B (godinu dana), skupinu C (dvije godine) i skupinu D (pet godina). Isključni kriterij bili su preegzistirajući dijabetes tip 1 I II (17). Rezultati su pokazali da je metabolički sindrom imalo 22,6% ispitanica šest mjeseci poslije porođaja, zatim 36,9% ispitanica godinu dana poslije porođaja, 46,4% ispitanica u skupini dvije godine poslije porođaja odnosno 49,1% ispitanica u skupini pet godina poslije porođaja (17). Također najveći broj pretilih pacijentica (čak 69%) imale su metabolički sindrom (17). Iz navedenog, evidentna je pozitivna korelacija između indeksa tjelesne mase i metaboličkog sindroma kao i veća prevalencija metaboličkog sindroma nekoliko godina nakon porođaja. Naposljetku, od izuzetne je važnosti regulirati glukozu, baviti se fizičkom aktivnošću te postignuti optimalan indeks tjelesne mase (18).

3.1.2 Dijabetes melitus tip 2

U trudnoći postoji povećana potreba za inzulinom, a njoj pridružena adipoznost i daljnji porast tjelesne mase nakon poroda povezani su s povećanim rizikom za nastanak dijabetesa tip II (10). T2DM može se pratiti mjerenjem razine glukoze jednom godišnje i mjerenjem koncentracije HbA1c što daje dobar uvid u kontrolu glikemije, a time i prognozu šećerne bolesti (19).

U istom prospektivnom istraživanju docenta Jurasa, osim ispitivanja učestalosti metaboličkog sindroma nakon GDM-a gdje su se pratile pacijentice u razdoblju od porođaja do kontrolnog pregleda, pratila se također i tolerancija glukoze te glikemija natašte (17). U skupini ispitanica pet godina poslije porođaja poremećaj glikemije natašte imalo je 16,4% ispitanica, poremećenu toleranciju glukoze 27,3%, a T2DM imalo je 14,5% ispitanica, dok u skupini pacijentica šest mjeseci nakon porođaja nije bilo poremećaja glikemije natašte niti T2DM. Uočeno je smanjenje učestalosti poremećaja glikemije natašte, odnosno tolerancije glukoze od druge do pete godine poslije porođaja, ali i porast incidencije T2DM (17). Intervencije koje smanjuju pretilost ili njezine metaboličke učinke od ključnog su značaja u prevenciji ili odgađanju šećerne bolesti. Modifikacija načina života je primarni pristup; primjena lijekova za prevenciju dijabetesa nakon GDM-a ostaje kontroverzna (19).

3.1.3 Kardivaskularne i bubrežne bolesti

Brojne studije dokazale su učestalost kardiovaskularnih poremećaja u pacijentica s GDM-om. Najčešće se radi o povišenom ukupnom kolesterolu, naročito LDL-u i trigliceridima s mogućim razvojem ateroskleroze i hipertenzije dugo godina nakon trudnoće, a sve se dovodi u usku korelaciju s pušenjem (20). Čimbenici rizika KVB-i kod pacijentica s dijagnozom GDM-a osim pušenja uključujuću: dob, BMI, tjelesnu aktivnost, paritet te povijest pobačaja (20).

Istraživanje McKenzie-Sampson i sur. iz Kanade, s retrospektivnom kohortnom studijom na 67.356 žena s gestacijskim dijabetesom i 1.003.311 bez gestacijskog dijabetesa pokazalo je da su žene s GDM-om imale veću kumulativnu incidenciju hospitalizacije za KVB 25 godina nakon poroda (190,8 na 1000 žena) u usporedbi sa ženama bez GDM-a (117,8 na 1000 žena) (21). Također, u 2019. godini Caroline i sur. napravila je objedinjenu analizu devet studija od 5.390.591 žene (101.424 kardiovaskularnih događaja) koja je dokazala da trudnice s GDM-om imaju dvostruko veći rizik od kardiovaskularnih događaja nakon porođaja u usporedbi s vršnjacima (21).

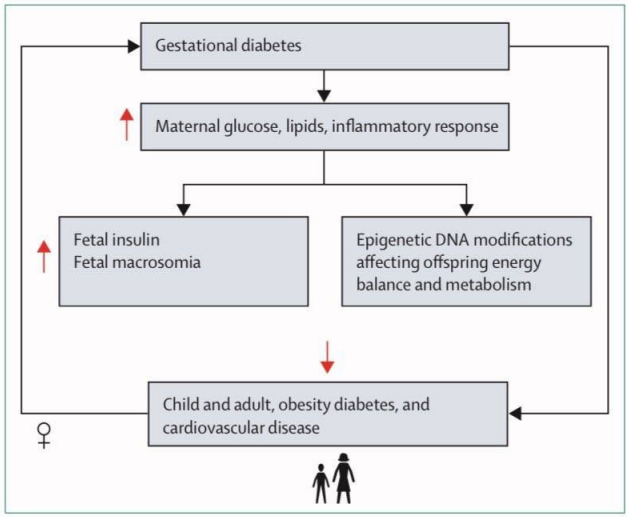
Osim KVB, pacijentice s GDM-om pod povećanim su rizikom od razvoja kronične bubrežne bolesti. Pokazalo se da žene s GDM-om imaju veću prevalenciju mikroalbuminurije od žena bez ikakve povijesti dijabetesa (21). Ranije spomenute kardiovaskularne bolesti predstavljaju značajan rizik od razvoja bubrežnih bolesti i to najčešće hipertenzivne bubrežne bolest bez zatajenja bubrega, hipertenzivne bubrežnu bolest sa zatajenjem bubrega, kronično zatajenje bubrega te bolest bubrega u završnoj fazi (22).

Naposljetku, upalni markeri za koje se pokazalo da predviđaju kardiovaskularne događaje i KBB uključujući IL-6, C-reaktivni protein i inhibitor aktivatora plazminogena-1 značajno su povišeni u žena s GDM-om (22). Zaključno, vrlo je važno za liječnike primarne zdravstvene zaštite i ginekologe poznavati navedene komplikacije kako bi mogli pravovaljano informirati pacijente o njihovom mogućem razvoju i mogućnostima prevencije (21, 22).

3.2 Dugoročne posljedice kod djeteta

Iako je dugoročni metabolički rizik majke nakon GDM-a odavno dobro poznat, dugoročni rizici za potomstvo manje su dobro istraženi. Postoje dokazi, uglavnom iz opservacijskih studija, da potomci GDM majki imaju povećan rizik od pretilosti, poremećaja metabolizma

glukoze (otpornost na inzulin i dijabetes tipa 2) i hipertenziju te neurološke bolesti kao i mogućnost razvoja nealkoholne bolesti jetre, odnosno masne jetre (23). Također, razna istraživanja ukazuju na mogućnost razvoja kardiovaskularne bolesti djeteta čak u odrasloj dobi (24). Iako postoje studije koje dokazuju utjecaj majčinog GDM-a na navedene posljedice kod djeteta, potrebno je više dokaza kako bi se to potkrijepilo (23). Ključno pitanje na koje tek treba odgovoriti jest hoće li optimalno liječenje hiperglikemije majke pozitivno utjecati na dugoročne prognoze potomstva, kao što je utvrđeno u ispitivanjima na životinjama (23, 24).



(2)

Slika 2. Prikaz razvoja gestacijskog dijabetesa melitusa kod djeteta s mogućim dugoročnim posljedicama. Metaboličke posljedice majčinog gestacijskog dijabetesa mogu povećati rizik od pretilosti, dijabetesa i kardiometaboličkih poremećaja u djece i odraslih (2).

3.2.1 Pretilost

Pojedine studije pokazale su da potomci majki s glikemijskim poremećajima u trudnoći mogu razviti pretilost tijekom djetinjstva i rane dobi (24) te da su sklonija razvoju kardiovaskularnih bolesti u odrasloj dobi (25). Postoji uzročna povezanost između pretilosti majke i djeteta odnosno djeca pretilih majki sklonija su povećanom indeksu tjelesne mase (26).

U jednoj retrospektivnoj kohortnoj studiji u Turskoj bolnici u pokrajini Rize uzeto je 237 trudnica s GDM i 296 trudnica bez dijagnoze GDM-a te su se pratili njihovi potomci. Kriteriji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) korišteni su za dijagnozu majčinog GDM-a (27). Grubi i prilagođeni logistički regresijski modeli izračunati su za povezanost gestacijskog dijabetesa i prekomjerne težine/pretilosti u djetinjstvu. Rezultati istraživanja pokazali su da je u djece majke s GDM-om veća incidencija pretilosti u odnosu na majke koje nisu imale GDM (27).Razdvajanje neovisnih učinaka hiperglikemije i pretilosti majke, pomoći će usmjeravanju prema preventivnim strategijama za smanjenje rizika od pretilosti u potomstvu (26).

3.2.2 Poremećaj metabolizma glukoze

Potencijalne dugoročne komplikacije među potomstvom izloženih majkama s GDM-om uključuju inzulinsku rezistenciju, smanjenu tolerancije glukoze i šećernu bolesti tipa 2 zajednički poznato kao poremećaj metabolizma glukoze (23). Analizom na animalnim modelima i epidemiološkim podacima ustanovljeno je da hiperglikemija majke koja dovodi do hiperinzulinemije kod djeteta (28) može perzistirati i potencijalno izazvati ireverzibilne promjene koje imaju za posljedicu smanjenu toleranciju na glukozu i pretilost (27, 28). Međutim, važno je napomenuti da neka manja istraživanja nisu utvrdila da je izloženost GDM-u povezana s inzulinskom rezistencijom u djeteta ili drugim glikemijskim ishodima u potomstvu (23, 29, 30). Moguće je da se ti oprečni rezultati javljaju zbog razlika uspješnosti terapije GDM-a u promatranim populacijama (dobro kontrolirani GDM u odnosu na loše kontrolirani) ili eventualno zbog moguće razlike u vremenu praćenja potomstva (23, 30). Ipak, mnoge epidemiološke studije otkrile su povećanu prevalenciju dijabetesa tipa II u mladih koji su bili izloženi majčinom GDM-u (31). Iako je općeprihvaćeno da intrauterini okoliš potomaka majki s GDM-om može kod djece dugoročno povećati rizik za nastanak poremećaja metabolizma glukoze, veličinu rizika veličinu rizika danas je ipak teško ustanoviti (12, 32).

3.2.3 Nealkoholna masna jetra

S obzirom na učinak GDM-a na poremećaje metabolizma glukoze i hipertenzije, opravdano je pretpostaviti da bi hiperglikemija imala negativan utjecaj na jetreni metabolizam. U modelima na štakorima s induciranom hiperglikemijom tijekom trudnoće istraživači su otkrili da je potomstvo štakora dijabetičara imalo više steatoza od kontrolnih štakora na istoj prehrani (33). Istraživanja upućuju da povećan majčin BMI može biti snažan prediktor NAFLD-a (34), dok novije studije tu tezu podupiru, navodeći također i dokaze da je pretilost majki povezana s većim udjelom steatoze u djeteta i mladih neovisno o majčinom GDM-u (35). Na temelju novijih studija, istraživači su zaključili da se GDM može koristiti za identifikaciju žena s većim rizikom od nastanka nealkoholne masne bolesti jetre. Daljnje studije trebale bi istražiti strategije koje bi pomogle ženama s GDM-om s ciljem smanjenja rizika od nakupljanja masti u jetri kasnije u životu (36).

4 PREVENCIJA GESTACIJSKOG DIJABETESA MELITUSA

Meta-analize studija u načinu života pokazale su da intervencije mogu smanjiti hiperglikemiju, gestacijsko dobivanje na težini, porod carskim rezom te mogućnost smanjenja GDM-a, ali bez dosljednog poboljšanja perinatalnih ishoda (37). Intervencije u načinu života, uključujući prehrambenu komponentu i tjelovježbu, učinkovite su i prve preventivne strategije za prevenciju i intervenciju GDM-a (38). Postporođajni probir razine glukoze u plazmi preporučuje se ženama s GDM-om nakon trudnoće za ranu detekciju perzistentne hiperglikemije kako bi se što ranije započelo s prevencijom mogućih dugoročnih komplikacija (39). Iako su rezultati probira zasad nezadovoljavajući, primarno zbog slabog obuhvata, u tijeku su intervencije za povećanje stope probira, uključujući sustave podsjetnika i individualizirano obrazovanje o prevenciji kroničnih bolesti tako da će rana identifikacija rizika i prevencija kroničnih bolesti biti dovedena na visoku razinu (40).

5 ZAKLJUČAK

Gestacijski dijabetes melitus svakako je ozbiljno stanje kojemu treba pristupiti odgovorno, a ponajprije s ciljem sprječavanja razvoja opasnih dugoročnih posljedica koje mogu biti kobne po život majke i djeteta. Naglasak je na pravovaljanoj dijagnostici i ranoj detekciji hiperglikemije u trudnoći, ispitivanju anamneze te intervenciji u promjenama ženinog života. Korekcija povišene glukoze, redukcija tjelesne težine i prestanak pušenja neki su od osnovnih modaliteta kojima se postiže normalizacija GDM-a i sprječava rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti, metaboličkog sindroma i T2DM.

6 ZAHVALA

Prvenstveno bih zahvalio svojoj obitelji, djevojci i prijateljima na beskrajnoj potpori i motivaciji tijekom cjelokupnog studija. Također, zahvaljujem mentoru doc.dr.sc Josipu Jurasu na podršci i pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.

LITERATURA

1. Alejandro EU, Mamerto TP, Chung G, et al. Gestational Diabetes Mellitus: A Harbinger of the Vicious Cycle of Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):5003. Published 2020 Jul 15.

2. Saravanan P; Diabetes in Pregnancy Working Group; Maternal Medicine Clinical Study Group; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, UK. Gestational diabetes: opportunities for improving maternal and child health. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(9):793-800.

3. Thayer SM, Lo JO, Caughey AB. Gestational Diabetes: Importance of Follow-up Screening for the Benefit of Long-term Health. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020;47(3):383-396.

4. McIntyre HD, Kapur A, Divakar H, Hod M. Gestational Diabetes Mellitus-Innovative Approach to Prediction, Diagnosis, Management, and Prevention of Future NCD-Mother and Offspring. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:614533. Published 2020 Dec 3.

5. Oskovi-Kaplan ZA, Ozgu-Erdinc AS. Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1307:257-272.

6. Farahvar S, Walfisch A, Sheiner E. Gestational diabetes risk factors and long-term consequences for both mother and offspring: a literature review. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019;14(1):63-74. doi:10.1080/17446651.2018.1476135

7. Anastasiou E, Farmakidis G, Gerede A, et al. Clinical practice guidelines on diabetes mellitus and pregnancy: II. Gestational diabetes mellitus. *Hormones (Athens)*. 2020;19(4):601-607. doi:10.1007/s42000-020-00193-y

8. Diboun I, Ramanjaneya M, Majeed Y, et al. Metabolic profiling of pre-gestational and gestational diabetes mellitus identifies novel predictors of pre-term delivery.*J Transl Med*. 2020;18(1):366. Published 2020 Sep 24. doi:10.1186/s12967-020-02531-5

9. Mitanchez D, et al., The offspring of the diabetic mother e Short- and long-term implications, Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology (2014), http:// dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn. 2014.08.004

10. Đelmiš J, Orešković S. Fetalna medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 415 - 416.

11.Tutino GE, Tam CH, Ozaki R, et al. Long-term maternal cardiometabolic outcomes 22 years after gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2020;11(4):985-993. doi:10.1111/jdi.13209

12. Metzger BE. Long-term outcomes in mothers diagnosed with gestational diabetes mellitus and their offspring. Clin Obstet Gynecol. 2007 Dec;50(4):972-9. doi: 10.1097/GRF.0b013e31815a61d6. PMID: 17982340.

13. Kintiraki E, Goulis DG. Gestational diabetes mellitus: Multi-disciplinary treatment approaches. Metabolism. 2018 Sep;86:91-101. doi: 10.1016/j.metabol.2018.03.025. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29627447.

14. Szmuilowicz ED, Josefson JL, Metzger BE. Gestational Diabetes Mellitus. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019 Sep;48(3):479-493. doi: 10.1016/j.ecl.2019.05.001. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31345518; PMCID: PMC7008467.

15. Damm P, Houshmand-Oeregaard A, Kelstrup L, Lauenborg J, Mathiesen ER, Clausen TD. Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark. *Diabetologia*. 2016;59(7):1396-1399. doi:10.1007/s00125-016-3985-5

16. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009;2(5-6):231-237. doi:10.1242/dmm.001180

17. Juras J. Dijabetes i metabolički sindrom nakon gestacijskoga dijabetesa [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2015.

18. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017;11(8):215-225. doi:10.1177/1753944717711379

19. Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(11):639-649. doi:10.1038/nrendo.2012.96

20. Kabootari M, Hasheminia M, Guity K, Ramezankhani A, Azizi F, Hadaegh F. Gestational diabetes mellitus in mothers and long term cardiovascular disease in both parents: Results of over a decade follow-up of the Iranian population. Atherosclerosis. 2019 Sep;288:94-100. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.016. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31352273.

21. Shou, Chong1; Wei, Yu-Mei2; Wang, Chen2; Yang, Hui-Xia2,∗ Updates in Long-term Maternal and Fetal Adverse Effects of Gestational Diabetes Mellitus, Maternal-Fetal Medicine: October 2019 - Volume 1 - Issue 2 - p 91-94 doi:10.1097/FM9.0000000000000019

22. Beharier O, Shoham-Vardi I, Pariente G, et al. Gestational diabetes mellitus is a significant risk factor for long-term maternal renal disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1412-1416. doi:10.1210/jc.2014-4474

23. Bianco ME, Josefson JL. Hyperglycemia During Pregnancy and Long-Term Offspring Outcomes. *Curr Diab Rep*. 2019;19(12):143. Published 2019 Nov 21. doi:10.1007/s11892-019-1267-6

24. Pathirana MM, Lassi ZS, Roberts CT, Andraweera PH. Cardiovascular risk factors in offspring exposed to gestational diabetes mellitus *in utero*: systematic review and meta-analysis. *J Dev Orig Health Dis*. 2020;11(6):599-616. doi:10.1017/S2040174419000850

25. Parrettini S, Caroli A, Torlone E. Nutrition and Metabolic Adaptations in Physiological and Complicated Pregnancy: Focus on Obesity and Gestational Diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Nov 30;11:611929. doi: 10.3389/fendo.2020.611929. PMID: 33424775; PMCID: PMC7793966.

26. Razaz N, Villamor E, Muraca GM, Bonamy AE, Cnattingius S. Maternal obesity and risk of cardiovascular diseases in offspring: a population-based cohort and sibling-controlled study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Jul;8(7):572-581. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30151-0. PMID: 32559473.

27. Ardıç C, Çolak S, Uzun K, Salı G, Aydemir T, Telatar G. Maternal Gestational Diabetes and Early Childhood Obesity: A Retrospective Cohort Study. *Child Obes*. 2020;16(8):579-585. doi:10.1089/chi.2020.0183

28. Garcia Carrapato MR. The offspring of gestational diabetes. *J Perinat Med*. 2003;31(1):5-11. doi:10.1515/JPM.2003.001

29. Gingras V, Rifas-Shiman SL, Derks IPM, Aris IM, Oken E, Hivert MF. Associations of gestational glucose tolerance with offspring body composition and estimated insulin resistance in early adolescence. Diabetes Care. 2018;41(12):e164–e6. [PubMed: 30327360]

30. Tam WH, Ma RC, Yang X, Li AM, Ko GT, Kong AP, et al. Glucose intolerance and cardiometabolic risk in adolescents exposed to maternal gestational diabetes: a 15-year follow-up study. Diabetes Care. 2010;33(6):1382–4. [PubMed: 20215448]

31. Blotsky AL, Rahme E, Dahhou M, Nakhla M, Dasgupta K. Gestational diabetes associated with incident diabetes in childhood and youth: a retrospective cohort study. CMAJ. 2019;191(15): E410–e7. [PubMed: 30988041]

32. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recommendations of the 5th international workshop conference on gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2007; 30(suppl 2):S251–S260

33. Song Y, Li J, Zhao Y, Zhang Q, Liu Z, Li J, et al. Severe maternal hyperglycemia exacerbates the development of insulin resistance and fatty liver in the offspring on high fat diet. Exp Diabetes Res. 2012;2012:254976. [PubMed: 22566993]

34. Brumbaugh DE, Tearse P, Cree-Green M, Fenton LZ, Brown M, Scherzinger A, et al. Intrahepatic fat is increased in the neonatal offspring of obese women with gestational diabetes. J Pediatr. 2013;162(5):930–6.e1. [PubMed: 23260099]

35. Bellatorre A, Scherzinger A, Stamm E, Martinez M, Ringham B, Dabelea D. Fetal Overnutrition and Adolescent Hepatic Fat Fraction: the Exploring Perinatal Outcomes in Children Study. J Pediatr. 2018;192:165–70.e1. [PubMed: 29046229]

36. Donnelly SR, Hinkle SN, Rawal S, et al. Prospective study of gestational diabetes and fatty liver scores 9 to 16 years after pregnancy. *J Diabetes*. 2019;11(11):895-905. doi:10.1111/1753-0407.12934

37. Egan AM, Simmons D. Lessons learned from lifestyle prevention trials in gestational diabetes mellitus. Diabet Med 2019; 36: 142–50

38. Juan J, Yang H. Prevalence, Prevention, and Lifestyle Intervention of Gestational Diabetes Mellitus in China. Int J Environ Res Public Health. 2020 Dec 18;17(24):9517. doi: 10.3390/ijerph17249517. PMID: 33353136; PMCID: PMC7766930.

39 .Russell MA, Phipps MG, Olson CL, et al. Rates of postpartum glucose testing after gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol 2006;108(6):1456–62.

40.Vesco KK, Dietz PM, Bulkley J, et al. A system-based intervention to improve postpartum diabetes screening among women with gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 2012;207(4):283.e1-6.

ŽIVOTOPIS

Rođen sam u siječnju 1995. godine u Beču, Austriji. Osnovnu i srednju školu završio sam u Sesvetama gdje sam odrastao. Medicinski fakultet upisao sam 2014. godine na Sveučilištu u Rijeci, a potom sam se 2015. prebacio na studij u Zagreb.