

# Komplikacije u novorođenčadi majke s neodgovarajuće tretiranom hiperglikemijom tijekom trudnoće

---

Jelavić, Martina

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:229590>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Martina Jelavić**

**Komplikacije u novorođenčadi majke s  
neodgovarajuće tretiranom hiperglikemijom  
tijekom trudnoće**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za neonatologiju Klinike za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Mirte Starčević i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## **POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA**

DMT1 – *engl. diabetes mellitus type 1*, šećerna bolest tip 1

DMT2 – *engl. diabetes mellitus type 2*, šećerna bolest tip 2

GDM – *engl. gestational diabetes mellitus*, gestacijska šećerna bolest

GUK – glukoza u krvi

HAPO – *engl. Hyperglycemia Adverse Pregnancy Outcome*, istraživanje o hiperglikemiji i nepovoljnim ishodima trudnoće

HbA1c – glikozilirani hemoglobin

IADPSG – *engl. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group*, Međunarodno udruženje grupa za proučavanje dijabetesa i trudnoće

IDF – *engl. International Diabetes Federation*, međunarodna dijabetička federacija

ITM – indeks tjelesne mase

IV – intravenski

OGTT – *engl. Oral Glucose Tolerance Test*, oralni test tolerancije na glukozu

RDS – *engl. respiratory distress syndrome*, sindrom respiratornog distresa

RTG – rentgenogram

SZO – svjetska zdravstvena organizacija

SŽS – središnji živčani sustav

TTN – *engl. transient tachypnea of the newborn*, prolazna tahipneja novorođenčeta

UZV – ultrazvuk

# SADRŽAJ

Sažetak

Summary

1. UVOD.....	1
1.1. Definicija i klasifikacija šećerne bolesti.....	1
1.2. Etiopatogeneza šećerne bolesti .....	2
1.3. Epidemiologija šećerne bolesti .....	2
2. ŠEĆERNA BOLEST U TRUDNOĆI.....	3
2.1. Prekonceptijska obrada pacijentica sa šećernom bolesti.....	3
2.2. Dijagnoza GDM-a i probir na hiperglikemiju u trudnoći .....	5
2.3. Liječenje GDM-a .....	5
3. KOMPLIKACIJE NOVOROĐENČADI MAJKI SA ŠEĆERNOM BOLESTI.....	6
3.1. Komplikacije vezane uz trudnoću i porod.....	7
3.1.1. Prirođene anomalije.....	7
3.1.2. Makrosomija .....	9
3.1.3. Porodne ozljede .....	10
3.1.4. Perinatalne infekcije .....	11
3.1.5. Perinatalna asfiksija.....	11
3.2. Komplikacije u novorođenačkom razdoblju .....	12
3.2.1. Hipoglikemija .....	12
3.2.2. Hipokalcemija .....	13
3.2.3. Hipomagnezemija .....	14
3.2.4. Sindrom respiratornog distresa i tranzitorna tahipneja .....	14
3.2.5. Hiperbilirubinemija i žutica.....	15
3.2.6. Policitemija.....	15
4. ZBRINJAVANJE NOVOROĐENČADI MAJKI SA ŠEĆERNOM BOLESTI .....	16
5. ZAKLJUČAK.....	17
6. ZAHVALE .....	18
7. LITERATURA.....	19
8. ŽIVOTOPIS .....	25

## **SAŽETAK**

### **Komplikacije u novorođenčadi majke s neodgovarajuće tretiranom hiperglikemijom tijekom trudnoće**

Martina Jelavić

Šećerna bolest je najčešća metabolička bolest u općoj populaciji obilježena poremećajem metabolizma ugljikohidrata. Poremećaj lučenja ili djelovanja inzulina dovodi do povišene razine glukoze u krvi (hiperglikemije) kao osnovnog obilježja bolesti. Šećerna bolest u trudnoći povezana je s povećanim rizikom brojnih komplikacija kako u majke tako i u djeteta, poglavito u slučajevima kada hiperglikemija nije odgovarajuće tretirana. Velika većina mogućih komplikacija od spontanih pobačaja do teških fetalnih anomalija razvoja, porodnih ozljeda zbog makrosomije, te asfiksije, respiratornih i metaboličkih komplikacija u novorođenčadi može biti prevenirana pravodobnim terapijskim intervencijama. U oboljelih, prekonceptijska regulacija bolesti i dobra kontrola tijekom trudnoće temeljni su preduvjeti smanjenja rizika navedenih komplikacija. Od posebnog značaja je detektiranje onih koje će tek u trudnoći razviti poremećaj metabolizma glukoze, često subjektivno asimptomatskih, ali ne i bez rizika za potomstvo. Sustavni probir na hiperglikemiju u trudnoći i njezina regulacija smanjuju rizike nepoželjnih komplikacija u novorođenčadi.

Ključne riječi: šećerna bolest, hiperglikemija, novorođenče majke sa šećernom bolesti

## **SUMMARY**

### **Complications in newborns of mothers with inadequately treated hyperglycemia during pregnancy**

Martina Jelavić

Diabetes is the most common metabolic disease in the general population characterized by a disorder of carbohydrate metabolism. Impairment of insulin secretion or action leads to elevated blood glucose levels (hyperglycemia) as a basic feature of the disease. Diabetes in pregnancy is associated with an increased risk of numerous complications in both mother and child, especially in cases where hyperglycemia is not properly treated. The vast majority of possible complications from spontaneous abortions to severe fetal anomalies of development, birth injuries due to macrosomia, and asphyxia, respiratory and metabolic complications in newborns can be prevented by timely therapeutic interventions. In patients, preconception regulation of the disease and good control during pregnancy are fundamental prerequisites for reducing the risk of these complications. Of particular importance is detection of those who will develop a disorder of glucose metabolism during pregnancy, often subjectively asymptomatic, but not without risks for the offspring. Systematic screening for hyperglycemia in pregnancy and its regulation reduce the risks of undesirable complications in newborns.

Key words: diabetes mellitus, hyperglycemia, newborn of a mother with diabetes

## 1. UVOD

### 1.1. Definicija i klasifikacija šećerne bolesti

Šećerna bolest je najčešća metabolička bolest višestruke etiologije. Obilježava ju poremećaj metabolizma ugljikohidrata uzrokovan defektom lučenja ili djelovanja hormona gušterače, inzulina. Kao rezultat toga nastaje povišena razina glukoze u krvi, odnosno hiperglikemija. Neregulirana hiperglikemija može dovesti do kroničnih komplikacija u malim i velikim krvnim žilama koje se očituju oštećenjem funkcije brojnih organa. U najvišem stupnju su zahvaćeni krvožilni i renalni sustav, periferni živci te oči (1,2).

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), šećerna se bolest dijeli na tip 1, DMT1 (*engl. diabetes mellitus type 1*) i tip 2, DMT2 (*engl. diabetes mellitus type 2*) te gestacijsku šećernu bolest, GDM (*engl. gestational diabetes mellitus*) (1).

Tip 1 šećerne bolesti najčešće se otkriva u dječjoj ili adolescentnoj dobi te se zbog toga naziva i „juvenilna šećerna bolest“. Čini 3-4% ukupno oboljelih. Nastaje zbog potpunog ili gotovo potpunog prestanka lučenja inzulina koje je uzrokovano razaranjem  $\beta$ -stanica gušterače. Razvija se brzo, već nakon nekoliko dana ili tjedana i pacijenti su ovisni o inzulinskom nadomjesnom liječenju do kraja života (2,3).

Tip 2 šećerne bolesti razvija se u srednjoj i starijoj dobi i čini 90-95% oboljelih. Nastaje zbog rezistencije tkiva na inzulin zbog pojačane potrebe za inzulinom te slabosti  $\beta$ -Langerhansovih stanica da odgovore na tu potrebu. U 50% slučajeva povezan je s debljinom. Upravo zbog porasta prevalencije debljine u svijetu, nezdravog načina života te manjka tjelesne aktivnosti, sve više raste učestalost tipa 2 i u djece i adolescenata (2,3).

GDM je tip šećerne bolesti koji se po prvi puta otkrije u trudnoći. Razvija se tijekom 2. i 3. tromjesečja trudnoće. U trudnoći je pojačana potreba za inzulinom, što je na početku trudnoće manje izraženo regulacijom estrogena. Međutim, u drugom i trećem tromjesečju počinje dominirati utjecaj kontraregulatornih hormona (progesterona, prolaktina i humanog placentnog laktogena), što dovodi do povećanja lučenja inzulina



oko 4 puta. Ako otprije postoji potencijalna insuficijencija  $\beta$ -stanica, doći će do razvitka različitih stupnjeva intolerancije glukoze (4).

## **1.2. Etiopatogeneza šećerne bolesti**

Do danas je generalno dokazano da je temeljna karakteristika zajednička svim oblicima šećerne bolesti disfunkcija ili uništenje  $\beta$ -stanica gušterače. Do toga mogu dovesti brojni mehanizmi koji uključuju: genetsku predispoziciju i abnormalnosti, epigenetske procese, inzulinsku rezistenciju, autoimunost, pridružene bolesti, upale te okolišne čimbenike. Razumijevanje statusa  $\beta$ -stanica može pomoći u definiranju podtipova šećerne bolesti te terapijskim postupcima (3,5).

## **1.3. Epidemiologija šećerne bolesti**

Šećerna bolest je važan javnozdravstveni problem koji predstavlja jednu od četiri prioritetne nezarazne bolesti na čiju pojavnost upozorava SZO. Zadnjih par desetljeća konstantno se povećava i incidencija i prevalencija šećerne bolesti, zahvaćajući sve populacije i regije svijeta. Prema procjenama SZO, 2014. godine je bilo 422 milijuna odraslih oboljelih u svijetu, u usporedbi sa 108 milijuna oboljelih 1980.g. To ukazuje na skoro dvostruko povećanje dobnog standardizirane globalne prevalencije šećerne bolesti, s 4,7% na 8,5%, što je povezano s porastom rizičnih faktora, kao što je prekomjerna tjelesna težina i pretilost (3,6). Nadalje, Međunarodna dijabetička federacija (IDF – *engl. International Diabetes Federation*) upozorava da trenutno čak 1.1 milijun adolescenata u dobi od 14 do 19 godina ima DMT1. Bez učinkovitih intervencija koje će zaustaviti porast incidencije, do 2045. godine predviđa se najmanje 629 milijuna oboljelih od šećerne bolesti (7). U 2012.g. šećerna bolest je neposredno uzrokovala 1.5 milijuna smrti te dodatnih 2.2 milijuna smrti posredno, povećavajući rizik od kardiovaskularnih i drugih bolesti. Od tih 3.7 milijuna 43% je umrlo prije 70.-te godine života (3,6).

Osim na zdravlje, šećerna bolest ima velike posljedice i na socioekonomsko stanje cijelog društva, posebice u zemljama s niskim i srednjim dohotkom gdje je uglavnom praćena i drugim infektivnim i neinfektivnim bolestima. IDF procjenjuje da je ukupni

trošak zdravstvene zaštite na liječenje šećerne bolesti među odraslom populacijom u 2017.g. iznosio 850 milijardi američkih dolara (7).

## **2. ŠEĆERNA BOLEST U TRUDNOĆI**

Šećerna bolest u trudnoći povećava rizik razvoja komplikacija, kako za fetus i novorođenče, tako i za samu trudnicu (8). Zbog toga je ženama koje imaju prekonceptijski postavljenu dijagnozu potreban detaljan nadzor i regulacija bolesti, i prije i za vrijeme trudnoće. Od velike važnosti je prepoznavanje akutnih i kroničnih komplikacija šećerne bolesti u trudnoći, kao i opsežan postpartalni nadzor i liječenje (9).

Loša kontrola glikemije za vrijeme trudnoće u izravnoj je vezi s povišenim rizikom komplikacija u trudnoći (spontani pobačaji, preeklampsija, mrtvorodenost), te za novorođenački pobol i smrtnost. U trudnica sa DMT1 znatno se povećava rizik za spontane pobačaje kada je u prvom tromjesečju trudnoće vrijednost glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) > 12 % ili kada je srednja dnevna vrijednost glukoze natašte > 6.7 mmol/L. Dobra metabolička kontrola koja uključuje vrijednosti glukoze natašte < 5.0 mmol/L, dvosatne postprandijalne vrijednosti < 7.0 mmol/L te vrijednosti HbA1c < 6 % smanjuje učestalost komplikacija (4).

Kao poseban entitet ističe se GDM koji predstavlja značajan izazov u suvremenoj perinatologiji kao najčešći metabolički poremećaj u trudnoći, s globalnom učestalošću od 14.2 %, odnosno javlja se u 1 od 7 poroda (10). U Republici Hrvatskoj u posljednjih 15 godina prevalencija GDM-a se povećala čak četiri puta i iznosi 4.67 %, dok je u Europi 2 – 6 %. To povećanje prevalencije je uzročno-posljedično povezano s povećanjem učestalosti glavnih čimbenika rizika za razvoj GDM-a, primjene strožih dijagnostičkih kriterija (snižavanje granične vrijednosti GUK-a za dijagnozu GDM-a) te preciznijeg unošenja podataka u prijave poroda (11,12).

### **2.1. Prekonceptijska obrada pacijentica sa šećernom bolesti**

Zbog brojnih komplikacija koje neregulirana šećerna bolest može uzrokovati u trudnoći, žene koje već otprije imaju dijagnosticiran DMT1 ili DMT2 treba educirati o

potrebi za strogom kontrolom GUK-a prije same trudnoće, kao i o važnosti planiranja trudnoće. Glavni cilj trebao bi biti postizanje uredne vrijednosti GUK-a prije začeća, kako bi se smanjio rizik komplikacija (4,13).

Kronične komplikacije šećerne bolesti, u koje spadaju ishemijska bolest srca, nefropatija i retinopatija, mogu se pogoršati za vrijeme trudnoće. Zbog toga je važno prije samog začeća napraviti detaljnu obradu pacijentice u svrhu dijagnostike navedenih bolesti i njihovog liječenja. U pacijentica s ishemijskom bolešću srca, trudnoća je kontraindicirana zbog rizika od infarkta miokarda koji nosi visok maternalni i perinatalni mortalitet. Nadalje, trudnoća pogoršava i preegzistentnu hipertenziju. Žene koje uzimaju lijekove s potencijalnim teratogenim učinkom, moraju kod planiranja trudnoće korigirati aktualne doze ili lijek zamijeniti nekim drugim. Tu spadaju inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima i antagonisti angiotenzinskih receptora koji se moraju zamijeniti metildopom kao lijekom prvog izbora u liječenju hipertenzije u trudnoći. Također, žene koje uzimaju statine zbog hiperlipidemije, moraju ih prestati uzimati prije začeća. Jako je bitno savjetovati prestanak pušenja, uzimanja alkohola te objasniti važnost pravilne prehrane. Ako su pretile, treba im savjetovati dijetu za smanjenje tjelesne težine prije same trudnoće. Preporučuje im se početi s uzimanjem folne kiseline u dozi od 600 µg/dan za prevenciju defekata neuralne cijevi (4,14). Zbog svega navedenog, u žena sa šećernom bolesti koje planiraju trudnoću nužna je opsežna prekonceptijska obrada uz maksimalnu suradnju pacijentice. Ona uključuje:

1. mjerenje krvnog tlaka; ako postoji hipertenzija propisati siguran lijek (metildopa)
2. određivanje klirensa kreatinina i mjerenje ukupnih proteina u 24-satnom urinu
3. dnevni profil glukoze; cilj je postići vrijednosti GUK-a natašte < 5.0 mmol/L te nakon jela < 7.0 mmol/L
4. održavanje vrijednosti HbA1c u granicama normale, odnosno < 6 %
5. profil lipida natašte
6. pregled očne pozadine
7. obradu funkcije štitnjače
8. obradu kardiovaskularnog sustava
9. obradu bubrežnog sustava

10. ginekološku obradu: fizikalni i ultrazvučni pregled, stupanj čistoće vaginalnog iscjetka, papa test, mikrobiološka obrada cervikalnog obriska (4,14).

## 2.2. Dijagnoza GDM-a i probir na hiperglikemiju u trudnoći

Do danas još uvijek među stručnjacima na svjetskoj razini ne postoje jedinstveni kriteriji za postavljanje dijagnoze GDM-a (4). Poznata međunarodna HAPO studija (*engl. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes study*), u koju je uključeno 25505 trudnica, dokazala je da nekontrolirana hiperglikemija trudnice nedvojbeno utječe na klinički nepovoljne ishode trudnoće i uzrokuje novorođenačke komplikacije (15). Na temelju njenih rezultata i rezultata sličnih studija, IADPSG (*engl. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group*) je donijela preporuke za postavljanje dijagnoze GDM-a mjerenjem glukoze natašte i oralnim testom tolerancije na glukozu, OGTT (*engl. Oral Glucose Tolerance Test*). Prema tim kriterijima, koje slijedi i Republika Hrvatska, dijagnoza GDM-a se postavlja kada je vrijednost GUK-a natašte  $\geq 5.1$  mmol/L, GUK 60 min nakon OGTT-a sa 75 g glukoze  $\geq 10.0$  mmol/L i/ili GUK 120 min nakon OGTT-a sa 75 g glukoze  $\geq 8.5$  mmol/L (4,16). Osim toga, utvrđene su nove smjernice za probir na hiperglikemiju u trudnoći prema kojima je svakoj trudnici pri prvom posjetu potrebno izmjeriti GUK natašte, vrijednost HbA1c ili izmjeriti slučajni nalaz glukoze. OGTT bi trebale napraviti trudnice između 24. i 28. tjedna trudnoće koje imaju pojačan rizik razvoja GDM-a. Neki od ključnih rizičnih čimbenika su: dijagnoza GDM-a u prijašnjoj trudnoći, makrosomno dijete u prijašnjoj trudnoći, pozitivna obiteljska anamneza na šećernu bolest, hipertenzija, pretilost, koncentracija HDL-a  $< 0.90$  mmol/L, koncentracija triglicerida  $> 2.82$  mmol/L, sindrom policističnih jajnika, postojanje intolerancije na glukozu te žene podrijetla iz južne Azije ili Bliskog Istoka (17,18).

## 2.3. Liječenje GDM-a

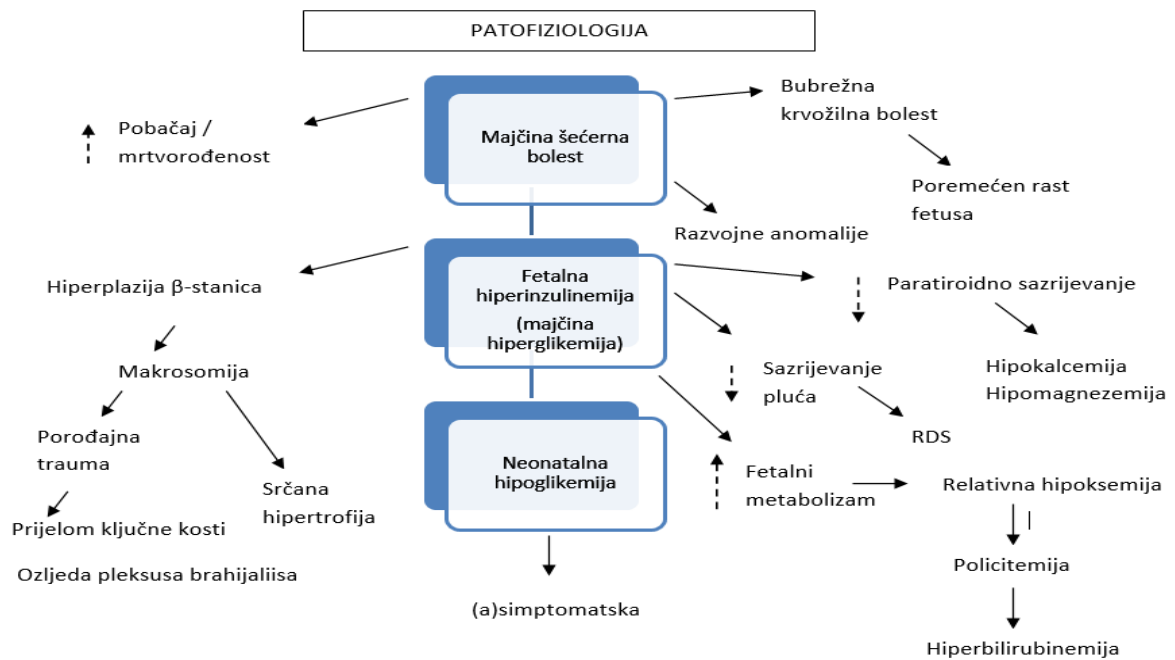
Osnovno liječenje GDM-a jeste dijeta i promjena životnog stila. Mirovanje je potrebno trudnicama s prethodnim habitualnim pobačajima te preeklampsijom. Što se tiče

prehrane, trudnicama kojima je propisano mirovanje preporučuje se unos do 1800 kcal/dan, a onima koje su aktivne 2100 kcal/dan (4). Najnovije studije pokazuju da znatni dobitak na tjelesnoj masi za vrijeme trudnoće ima osjetno veći učinak na nepoželjne ishode trudnoće nego sama dijagnoza GDM-a (19). Oko 5-10% žena ne može postići adekvatnu kontrolu glikemije i metabolizma samo dijetom te moraju uzimati inzulin. Liječenje inzulinom preporuča se kada je vrijednost GUK-a  $> 6.1$  mmol/L, kada je srednja dnevna vrijednost glukoze  $> 7.0$  mmol/L ili kada je izmjerena vrijednost inzulina u plodnoj vodi  $> 20$   $\mu$ IJ/L, te u slučajevima izmjenenog ubrzanog rasta fetusa koji može dovesti do makrosomije (4). Inzulin ne prolazi kroz posteljicu barijeru te se zato smatra zlatnim standardom za postizanje normoglikemije u trudnoći. Iako postoji manjak dostupnih podataka o sigurnosti primjene analoga inzulina u trudnoći, pretpostavlja se kako dosad dokazani štetni učinak hiperglikemije nadvisuje potencijalnu neistraženu štetnost određenog analoga inzulina te kako je održavanje normoglikemije viši prioritet (20).

Odmah nakon postavljanja dijagnoze GDM-a, potrebno je učiniti UZV pregled, odrediti količinu plodove vode i veličinu fetusa. UZV preglede je nužno ponavljati svaka 4 tjedna, a posljednja 3 tjedna trudnoće iznimno je važno pratiti stanje fetusa. Većina autora preporučuje učiniti indukciju poroda s navršenih 38 tjedana trudnoće. Prednost se daje vaginalnom porodu, a carski rez se preporučuje pri fetalnoj makrosomiji ili asfiksiji, zatim nezrelom cerviksu, stavu zatkom, previjalnoj placenti ili drugim opstetričkim komplikacijama (4).

### **3. KOMPLIKACIJE NOVOROĐENČADI MAJKI SA ŠEĆERNOM BOLESTI**

Novorođenčad majki sa šećernom bolesti, posebice onih čija hiperglikemija nije pod kontrolom, pod povećanim su rizikom za brojne komplikacije (12). Na slici 1 je prikazano štetno djelovanje majčine šećerne bolesti na fetus te patofiziološki tijek koji dovodi do pojedine komplikacije.



Slika 1 Patofiziologija nastanka komplikacija u novorođenčeta uzrokovanih majčinom šećernom bolešću

### 3.1. Komplikacije vezane uz trudnoću i porod

#### 3.1.1. Prirođene anomalije

Prirođene anomalije su strukturalne abnormalnosti dijela tijela, organa ili njegova dijela koji nastaju prenatalno, tijekom organogeneze, tj. od 2. – 12. gestacijskog tjedna, te koji su vidljivi na novorođenčetu pri rođenju (13). Postoje velike (major) i male (minor) anomalije. Velike (major) anomalije su veliki defekti tkiva i/ili organa koji dovode do teških disfunkcija, ometaju rast i razvoj te mogu ugroziti život. Zahtijevaju operacijsko liječenje. Male (minor) anomalije su česte fenotipske anomalije koje nemaju kliničko značenje i ne ugrožavaju život, ali mogu biti indikator postojanja velikih anomalija i/ili sindroma (21).

Povezanost između šećerne bolesti u trudnica i prirodnih malformacija prvi put je opisana već 1885. g. (22). Do danas je dokazano je da majčina hiperglikemija tijekom

trudnoće ima teratogeno djelovanje te da poremećaj metabolizma u trudnica za vrijeme organogeneze dovodi do anomalija u razvoju (4).

Studije pokazuju da ako žena tijekom prvih osam tjedana trudnoće ima prisutnu hiperglikemiju, učestalost prirodnih anomalija raste iznad 8%, što je 3-4 puta više od učestalosti u općoj populaciji. Velike anomalije su 2-4 puta učestalije u trudnica sa DMT1, u odnosu na trudnice koje nemaju šećernu bolest. Udio letalnih anomalija iznosi 26% u perinatalnoj smrtnosti (4). U studiji koja je istraživala povezanost šećerne bolesti i prirodnih anomalija na oko 18 000 novorođenčadi, pokazalo se da je rizik od izoliranih i višestrukih anomalija bio najveći u novorođenčadi majki s preegzistentnom šećernom bolesti, a zatim u novorođenčad rođena od majki s GDM-om (23,24).

Najčešće i najteže su anomalije srčano-krvožilnog, te središnjeg živčanog sustava (SŽS), koje mogu biti smrtonosne. Također su česte i anomalije mokraćnog i spolnog sustava, te koštano-mišićne anomalije (22). Srčano-krvožilne anomalije su prisutne u 3 - 9 % trudnoća kompliciranih šećernom bolešću, a najčešće su transpozicija velikih arterija, atrijski i ventrikularni septalni defekt, koarktacija aorte, dvostruki izlaz krvnih žila iz desne klijetke te otvoreni arterijski kanal (25). Od anomalija koje zahvaćaju SŽS najčešći su defekti neuralne cijevi: spina bifida za koju je rizik 20 puta veći te anencefalija za koju je 13 puta veći rizik nego u općoj populaciji. Rizik od kaudalne displazije je do 600 puta veći. U češće anomalije spadaju i mikrocefalija i hidrocefalus, dok su rijetke holoprosencefalija, eksencefalija i septo-optička displazija. Od anomalija probavnog sustava najčešće su atrezije probavne cijevi, traheozofagealna fistula te defekti trbušne stijenke (omfalokela i gastroshiza). Uz šećernu bolest je vezan i sindrom malog lijevog kolona, koji se u 40 – 50 % od svih slučajeva pojavljuje u novorođenčadi majki sa šećernom bolesti. Od anomalija mokraćnog sustava najčešći su aplazija bubrega ili potkovasti bubreg, hidronefroza te duplikature uretera, dok se od mišićno-koštanih najčešće pojavljuju anomalije rebara i kralježnice te fleksijska kontraktura udova (13,26).

Dobra metabolička kontrola prije začeća te za vrijeme prvih osam tjedana trudnoće smanjuje rizik razvoja prirodnih anomalija za 75%. U antenatalnoj dijagnostici anomalija obavljaju se UZV pregledi tijekom trudnoće, mjeri se razina HbA1c u prvom tromjesečju te razina serumskog  $\alpha$ -fetoproteina između 15. i 18. tjedna trudnoće (4).

### 3.1.2. Makrosomija

Makrosomija se definira kao porođajna masa > 90. centile za gestacijsku dob, koja u našoj populaciji uglavnom iznosi > 4000 g u donešenog novorođenčeta. Obilježje trudnoće komplicirane šećernom bolešću je često ubrzani rast fetusa i veća učestalost makrosomije nego u trudnica bez šećerne bolesti (4). Majčina hiperglikemija odražava se na metabolizam fetusa na način da stimulira  $\beta$ -langerhansove stanice fetusa na pojačano stvaranje inzulina. Hiperinzulinizam sa posljedičnom pojačanom lipogenezom dovodi do prekomjernog rasta svih stanica i tkiva u tijelu, osim SŽS (13, 27). Makrosomija je obilježena disproporcionalnim rastom što rezultira povećanim ponderalnim indeksom, odnosno većim omjerom prsa-glava i ramena-glava. Makrosomna djeca imaju visoki udio masnog tkiva u ukupnoj tjelesnoj masi, sa posebice izraženim nakupljanjem u lopatičnoj i trbušnoj regiji. Ova novorođenčad imaju deblje kožne nabore mjenjenim kaliperom u usporedbi sa novorođenčadi majki koje ne boluju od šećerne bolesti. Često imaju i visceromegaliju te hipertrofičnu kardiomiopatiju (28).

Miokard fetusa je izrazito osjetljiv na hiperinzulinemiju koja potiče sintezu i taloženje masti i glikogena u miocitima. Tako nastaje hipertrofija interventrikularnog septuma što rezultira opstrukcijom izlaza iz lijeve klijetke. Hipertrofična kardiomiopatija se najbolje može detektirati fetalnom ehokardiografijom, već krajem 2.-og ili u 3.-em tromjesečju trudnoće. Najviši rizik ima novorođenčad čije majke nisu adekvatno kontrolirale razinu GUK-a tijekom trudnoće. Studije dokazuju izravnu povezanost između razine majčinog HbA1c i debljine septuma (17).

Novorođenčad s hipertrofičnom kardiomiopatijom je često asimptomatska, ali manji dio njih može pokazivati znakove RDS-a ili kongestivnog zatajenja srca te šum na srcu. U najvećem dijelu slučajeva hipertrofija je prolazna i povlači se nakon normalizacije razine inzulina, ali u teškim slučajevima može uzrokovati i smrt novorođenčeta. Simptomi se najčešće povlače nakon 2 - 3 tjedna potporne terapije, dok ehokardiografski nalazi hipertrofije interventrikularnog septuma mogu potrajati i 2 - 12 mjeseci. U težim slučajevima primjenjuje se medikamentozna terapija propanololom (13,29).



Pravodobno prepoznavanje makrosomne novorođenčadi i praćenje UZV-om iznimno je važno kako bi se prevenirala perinatalna asfiksija i porođajne ozljede s rizikom trajnih neuroloških oštećenja (30). Osim toga, makrosomna novorođenčad imaju i veći rizik za razvoj sindroma respiratornog distresa, kao i policitemije te hiperbilirubinemije. Posebice su sklone hipoglikemiji u prvim satima života te je u takvim slučajevima nužno hitno zbrinjavanje da bi se preveniralo oštećenje mozga (31).

S druge strane, trudnice s uznapredovalim krvožilnim komplikacijama šećerne bolesti često razviju posljedičnu insuficijenciju posteljice zbog koje rađaju hipotrofičnu novorođenčad, često i prijevremeno (13). Takva djeca imaju povećani rizik komplikacija koje uključuju hipoglikemiju, hipokalcemiju, hiperbilirubinemiju te policitemiju. Također, kronična pothranjenost dodatno pojačava rizik neuroloških oštećenja, što može rezultirati trajnim neurorazvojnim poremećajima. Hipotrofična novorođenčad imaju povećani rizik novorođenačkog morbiditeta neovisno o majčinoj dobi, kontroli glikemije i porastu tjelesne mase majke tijekom trudnoće, preeklampsiji, pušenju ili prematuritetu (32).

### **3.1.3. Porodne ozljede**

Fetalna makrosomija povećava rizik porodnih ozljeda. Pri izgonu djeteta može zapeti ramenima što se naziva distocija ramena (33). Iako rijetka pojava, izrazito je ozbiljna zbog visokog rizika za ozljedu i majke i djeteta, ali i zbog hitnih porodničkih zahvata koji se moraju provesti da bi se rame oslobodilo i dovršio porod. Posljedično, u novorođenčeta može nastati teška peripartalna asfiksija s kasnijim cerebralnim oštećenjima, aspiracija mekonija, ali i peripartalna smrt. Od skeletnih ozljeda najčešće dolazi do frakture humerusa ili klavikule te dislokacije ramenog zgloba. Često je i oštećenje brahijalnog spleta (u oko 30%) koje može rezultirati trajnim invaliditetom. Pri ozljedama lubanje može nastati opasno intrakranijsko krvarenje te ozljede SŽS-a (npr. paraliza *n. facialis*) (4,34).

### **3.1.4. Perinatalne infekcije**

U trudnica koje boluju od šećerne bolesti povećana je učestalost infekcija mokraćnog i spolnog trakta, a time i rizik za prijenos tih infekcija na dijete prolaskom kroz porođajni kanal (33). U najtežim slučajevima može nastati sepsa koju obilježava nespecifična klinička slika s termolabilnošću, hipotenzijom, tahikardijom, tahipnejom, konvulzijama, poremećajima stanja svijesti te mogućom komom i smrtnim ishodom. Učestalost sepse u novorođenčadi majki sa šećernom bolesti se procjenjuje na oko 0.59% (35).

### **3.1.5. Perinatalna asfiksija**

Perinatalna asfiksija je stanje poremećaja izmjene respiracijskih plinova kroz posteljicu pri porodu ili u plućima novorođenčeta netom nakon poroda. Rezultira razvojem hipoksemije, hiperkapnije i acidoze (13). U istraživanjima je dokazano da novorođenčad rođena od majki koje boluju od šećerne bolesti imaju oko 7 puta veći rizik asfiksije u odnosu na ostalu novorođenčad (36). Razina HbA1c trudnice proporcionalna je sa stupnjem fetalne eritropoeze, što dokazuje povezanost između hiperglikemije majke s hipoksemijom fetusa (37). Dodatni čimbenici rizika od strane majke su anemija, arterijska hipertenzija i bolesti srca koje dovode do intrauterine hipoksije, a od strane djeteta su nedonošenost, makrosomija, prirođene anomalije te perinatalne infekcije, koji su svi češći kod novorođenčadi majki sa šećernom bolesti (13).

Perinatalna asfiksija definira se prema kriterijima niskog Apgar zbroja (0-3/10 u 5.-oj minuti po rođenju), znakovima ishemije u SŽS, abnormalnostima fetalnog otkucaja srca, metaboličkoj acidozi utvrđenoj analizom krvi pupčane arterije te znakovima multiorganskog zatajenja (38). Istraživanja provedena na više od 100 roditelja koje boluju od šećerne bolesti pokazala su niži Apgar zbroj u njihove novorođenčadi u odnosu na novorođenčad majki koje nemaju šećernu bolest (39). Simptomi od strane SŽS uključuju konvulzije, poremećaje motorike i disanja te poremećaje tonusa mišićne, a karakteristika su hipoksijsko-ishemijske encefalopatije. Zbog centralizacije krvotoka dolazi do multiorganskog zatajenja tj. respiracijskih, gastrointestinalnih i metaboličkih poremećaja te zatajenja srca i bubrega (38). Tijekom samog poroda zbog perinatalne

asfiksije može doći i do sindroma aspiracije mekonija te takvoj novorođenčadi može biti potrebna mehanička ventilacija (13).

Zbog svega navedenog, od velikog je značaja rano prepoznati znakove perinatalne asfiksije, pravovremeno intervenirati i time smanjiti rizik za razvoj encefalopatije i trajnog oštećenja mozga (40).

## **3.2. Komplikacije u novorođenačkom razdoblju**

### **3.2.1. Hipoglikemija**

Hipoglikemija je najčešća metabolička posljedica slabo regulirane šećerne bolesti majke koja se javlja u prvim satima života u čak do 50% njihove novorođenčadi. Definirana je kao razina GUK-a  $< 1.7$  mmol/L u terminskog novorođenčeta u prvih 72 sata života ili  $< 2.5$  mmol/L nakon 72 sata. U nedonošenog djeteta definira se kao razina GUK-a  $< 1.1$  mmol/L (13).

Nastaje zbog hiperinzulinizma koji 1-2 sata od rođenja zbog prekida dotoka glukoze kroz posteljicu dovede do hipoglikemije. Povećani rizik imaju makrosomna novorođenčad. S druge strane, u nedonoščadi i nedostaščadi majki s krvožilnim komplikacijama šećerne bolesti te u asfiktične novorođenčadi hipoglikemija se razvija zbog iscrpljenja zaliha glikogena, tek nakon 6-8 sati od rođenja. Kod njih naročito treba paziti na dovoljan unos hrane te da razmak između obroka ne bude prevelik (13,41).

Najčešće je prolazna i asimptomatska, međutim, jaka i produljena hipoglikemija može uzrokovati adrenergične i neuroglikopenične simptome. Adrenergični uključuju znojenje, tahikardiju, tremor, a neuroglikopenični cijanozu, napadaje apneje koji se izmjenjuju s razdobljima tahipneje, apatiju, letargiju, mišićnu hipotoniju, loše sisanje i hranjenje, konvulzije, somnolenciju te komu (41). Međutim, simptomi hipoglikemije kod novorođenčadi često nisu tipični te ih je time teže prepoznati. Ako se hipoglikemija ne prepozna na vrijeme, mogu nastati trajna neurološka oštećenja koja imaju za posljedicu poremećaje u psihomotornom razvoju, epilepsiju te druge neurološke ispade (42).

Zbog visoke učestalosti hipoglikemije u novorođenčadi majki sa šećernom bolesti određuje se 24-satni profil glikemije ( 2, 6, 12 i 24 sata od rođenja) i ako je potrebno nadoknađuje glukoza, oralno te intravenskim (IV) infuzijama (43).

Liječiti je potrebno simptomatsko novorođenče koje prvih 48h života ima razinu GUK-a < 2.8 mmol/L, a nakon 48h života ako je razina GUK-a < 3.3 mmol/L. Također liječi se i asimptomatska novorođenčad koja u prva 4 sata života ima razinu GUK-a < 1.4 mmol/L, u periodu između 4-24 sata života GUK < 1.9 mmol/L, između 24-48 sati GUK < 2.8 mmol/L te nakon 48 sati života ako je GUK < 3.3 mmol/L. Zbog velikog rizika za oštećenje mozga i dugoročnih posljedica na razvoj u novorođenčadi s neuroglikopeničnim simptomima, kod njih se odmah pristupa parenteralnoj primjeni glukoze, i prije biokemijske potvrde niske razine GUK-a. Daje se najprije 10%-tna glukoza u bolusu 2mL/kg IV kroz 5 - 15 minuta, zatim se daje kontinuirano u infuziji 5 - 8 mcg/kg/min, a kasnije po potrebi korigira koncentracija i brzina infuzije. Nakon što se vrijednost GUK-a stabilizira unutar graničnih vrijednosti kroz najmanje 6-9 sati, može se preći na oralnu terapiju. U novorođenčadi kod koje razina GUK-a unatoč agresivnoj terapiji ostane < 2.8 mmol/L, treba se pokušati s primjenom glukagona (44).

Što se tiče prevencije, stroga metabolička kontrola tijekom trudnoće smanjuje, ali ne otklanja u potpunosti rizik novorođenačke hipoglikemije (45).

### **3.2.2. Hipokalcemija**

Novorođenačka hipokalcemija je prema definiciji razina ukupnog serumskog kalcija < 1.75 mmol/L ili ioniziranog kalcija < 1 mmol/L u terminskog novorođenčeta. Prisutna je u čak oko 50% novorođenčadi majki koje boluju od šećerne bolesti. Javlja se u prvih 24 - 72 sata od rođenja kao posljedica prolaznog hipoparatiroidizma. Simptomi uključuju tahipneju, znojenje, iritabilnost i grčeve (13,46). Istraživanja su dokazala da je novorođenčad majki koje imaju loše kontroliranu šećernu bolest tijekom trudnoće pod većim rizikom od razvoja hipokalcemije. Također, prematurna novorođenčad te ona s asfiksijom ili koja su razvila respiratorni distress imaju dodatno veći rizik. Simptomi se liječe 10%-tnim kalcijevim glukonatom u dozi od 1mL/kg IV u infuziji kroz 5 - 10 minuta (47,48).

### 3.2.3. Hipomagnezemija

Novorođenačka hipomagnezemija je prema definiciji koncentracija magnezija  $< 0.75$  mmol/L u terminskog novorođenčeta. Pojavljuje se unutar prva tri dana od rođenja u čak do 50% novorođenčadi majki koje boluju od šećerne bolesti. Pretpostavlja se da nastaje zbog majčine hipomagnezemije uzrokovane povećanim mokrenjem u šećernoj bolesti. Dodatni faktor rizika može biti prematuritet. Simptomi su mučnina i povraćanje, slabost, tremor, konvulzije i srčane aritmije. Osim toga, hipomagnezemija može sniziti izlučivanje i odgovor na paratireoidni hormon, što rezultira hipokalcemijom (49). Hipomagnezemija se liječi primjenom 50 - 100 mg/kg magnezijeva sulfata IV u infuziji tijekom 120 min uz nadzor srčane frekvencije (13).

### 3.2.4. Sindrom respiratornog distresa i tranzitorna tahipneja

Sindrom respiratornog distresa, RDS (*engl. respiratory distress syndrome*) jedna je od češćih komplikacija u novorođenčadi majki koje boluju od šećerne bolesti. Prvi razlog tomu je veća učestalost prijevremenog poroda u tih trudnica, a time i povećani rizik plućne nezrelosti uslijed nedostatka surfaktanta. Drugi razlog je nepovoljan utjecaj majčine hiperglikemije na sintezu plućnog surfaktanta. Smatra se da fetalni hiperinzulinizam ometa djelovanje glukokortikoida na sazrijevanje pluća (50). Posljedično tome novorođenče može imati poteškoće s uspostavljanjem adekvatne ventilacije unatoč povećanom dišnom naporu što rezultira hipoksijom, hiperkapnijom i acidemijom (13,51). Rizik od respiratornog distresa povećan je u makrosomne novorođenčadi, kao i novorođenčadi rođene carskim rezom, koji je češći način dovršenja trudnoće u trudnica sa šećernom bolesti nego u općoj populaciji trudnica (52).

U novorođenčadi rođene od majki sa šećernom bolesti 2-3 puta češće nego u općoj populaciji javlja se prolazna tahipneja novorođenčeta, TTN (*engl. transient tachypnea of the newborn*). Smatra se da je uzrok ovog poremećaja disanja smanjeni klirens tekućine u plućima. Novorođenčad koja imaju TTN imaju ujedno i veći rizik za razvoj RDS-a (52).

Pravovremena intervencija u novorođenčadi s RDS-om može znatno korigirati tijek bolesti te smanjiti rizike dugoročnih posljedica na zdravlje i kvalitetu života te djece (13,52). Nova istraživanja pokazuju da se rizik od razvoja RDS-a u novorođenčadi majki sa šećernom bolesti koje održavaju razinu GUK-a u granicama normale tijekom trudnoće skoro iznednačuje s rizikom kod novorođenčadi majki koje nemaju šećernu bolest. Stoga, dobra kontrola glikemije tijekom cijele trudnoće predstavlja osnovni preduvjet prevencije RDS-a u novorođenčadi majki s poremećajem metabolizma glukoze (4,51).

### **3.2.5. Hiperbilirubinemija i žutica**

Hiperbilirubinemija je povišena koncentracija bilirubina u krvi koja može uzrokovati nastanak žutice tj. žućkaste boje kože, sluznica i bjeloočnica zbog taloženja viška bilirubina. Žutica je vidljiva na bjeloočnicama kada razina dosegne oko 34 - 51  $\mu\text{mol/L}$ , a na koži cijelog tijela iznad 85 - 120  $\mu\text{mol/L}$  (13). Procjenjuje se da se hiperbilirubinemija pojavljuje u 10 – 30 % novorođenčadi majki s dijabetesom. Rizični faktori, osim nedonošenosti, su i makrosomija, policitemija te loša kontrola glikemije u trudnoći (53). U istraživanju provedenom 2017. g. na nacionalnoj razini u Republici Hrvatskoj patološku žuticu imalo je 16.27 % novorođenčadi majki s dijabetesom (35). Standardno liječenje podrazumijeva fototerapiju, uz potoporne mjere (hidracija) (13, 54).

### **3.2.6. Policitemija**

Policitemija se definira kao vrijednost venskog hematokrita tj. udjela eritrocita u krvi > 0.65. Javlja se češće u novorođenčadi majki sa šećernom bolesti zbog povećanog lučenja hormona eritropoetina kao odgovora na fetalnu hipoksemiju. U jednom istraživanju na 276 novorođenčadi, 17% novorođenčadi majki sa šećernom bolesti je imalo hematokrit viši od 0.65. Također, transfuzija krvi iz posteljice fetusu povezana s majčinim ili fetalnim distresom može doprinijeti visokom hematokritu (13,55).

U većine novorođenčadi može proći asimptomatski, međutim, kada su prisutni, simptomi se najčešće javljaju u prvim satima nakon rođenja. Policitemija može voditi u

sindrom hiperviskozne krvi koji rezultira aglutinacijom u krvnim žilama, ishemijom, infarktom i poremećajem funkcije vitalnih organa zbog smanjenog protoka takve hiperviskozne krvi (44). Očituje se srčanim i plućnim simptomima, kao što su cijanoza, tahipneja, kardiomegalija te zadržavanje fetalnog obrasca optoka, što može voditi prema pogrešnom dijagnosticiranju prirođene greške srca. Moždani simptomi su posljedica smanjenog protoka krvi kroz mozak i uključuju slabo disanje, letargiju, apneju i konvulzije. Smatra se da hiperviskoznost doprinosi povećanoj incidenciji tromboze bubrežne vene koja se viđa u dojenčadi majki koje boluju od šećerne bolesti. Osim toga, povećani broj cirkulirajućih eritrocita dovodi do povećane potrošnje glukoze te tako policitemija može pogoršati često već prisutnu hipoglikemiju. Također, najmanje trećina novorođenčadi s policitemijom razvije hiperbilirubinemiju zbog povećane razgradnje eritrocita, što u nekim slučajevima može rezultirati razvojem žučnih kamenaca (56,57).

Kako bi se otkrila policitemija i spriječio nastanak sindroma hiperviskoznosti, hematokrit treba izmjeriti unutar 12 sati od rođenja. Liječenje se preporučuje kod novorođenčadi s kapilarnim hematokritom  $> 0.7$  i to postupkom parcijalne eksangvinotransfuzije (13).

#### **4. ZBRINJAVANJE NOVOROĐENČADI MAJKI SA ŠEĆERNOM BOLESTI**

Prilikom porođaja novorođenčeta majke koja boluje od šećerne bolesti moraju se uzeti u obzir svi navedeni čimbenici rizika i moguće komplikacije s ciljem njihovog ranog prepoznavanja i adekvatnog zbrinjavanja (55). Prije poroda se na temelju težine fetusa, prisutnosti određene prirođene anomalije, komplikacija u žene tijekom trudnoće te potrebe za prijevremenim porodom ili dovršenja trudnoće carskim rezom određuje vjerojatnost za mogućom reanimacijom. Nakon poroda novorođenčetu se osigurava rutinska njega te mu se određuje Apgar zbroj u 1.-oj i 5.-oj minuti te traži prisutnost perinatalne asfiksije (40). Daljnje zbrinjavanje uključuje sveobuhvatni pregled te laboratorijsku dijagnostiku mogućih hematoloških i metaboličkih poremećaja. Uzorci se uzimaju prije hranjenja. Hematokrit se mjeri u prvih 12 sati za dijagnozu policitemije i sindroma hiperviskoznosti. Ako novorođenče pokazuje znakove žutice, treba izmjeriti razinu bilirubina. Razine kalcija i magnezija se mjere kod svakog novorođenčeta koje

ima simptome koji ukazuju na hipokalcemiju ili hipomagnezemiju. Ako je u novorođenčeta prisutna cijanoza, treba izmjeriti saturaciju krvi pulsним oksimetrom te odraditi dijagnostiku na srčane i respiratorne bolesti. Dijagnoza hipertrofične kardiomiopatije se može postaviti ehokardiografijom, a RDS-a auskultacijom i RTG-om. Praćenje razine GUK-a provodi se unutar 1 - 2 sata od rođenja ili ako se pojave simptomi hipoglikemije. Bitan je opsežan nadzor djeteta prvih 12 - 24 sata života. U novorođenčadi s GUK-om ispod graničnih vrijednosti, nadoknađuje se glukoza infuzijom te se praćenje mora nastaviti sve dok se ne normaliziraju vrijednosti. Ako se pak utvrdi da ne postoje značajnije komplikacije, nastavlja se s rutinskom njegom novorođenčadi (13,58,59).

## **5. ZAKLJUČAK**

Šećerna bolest neosporno dovodi do nepoželjnih ishoda trudnoće i mnogobrojnih komplikacija u novorođenčadi. U današnje vrijeme uočava se porast prevalencije šećerne bolesti u trudničkoj populaciji zbog porasta učestalosti rizičnih čimbenika, kao što su sve starija dob trudnica, pretilost, obiteljska anamneza šećerne bolesti, sindrom policističnih jajnika i dislipidemija. Stoga, u prevenciji rizika komplikacija neophodna je adekvatna prekonceptijska obrada i regulacija bolesti u trudnica s preegzistentnom šećernom bolesti, kao i sveobuhvatni probir na hiperglikemiju u ostalih trudnica. Također, novorođenčetu rođenom od majke sa šećernom bolesti potrebno je posvetiti posebnu pažnju zbog često asimptomatske ili atipične rane prezentacije poremećaja koji se mogu u kratkom vremenu pogoršati s neželjenim posljedicama.

Slijedom navedenog, a unatoč znatnom napretku u području kako dijabetologije, tako i opstetricije i neonatologije, važno je šećernu bolest i dalje doživljavati kao ozbiljnu komplikaciju trudnoće, osobito ako je neadekvatno tretirana.



## **6. ZAHVALE**

Na prvom mjestu zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Mirti Starčević, dr. med. na vodstvu, savjetima te susretljivosti tijekom pisanja ovog rada.

Od srca zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima koji su mi bili neiscrpni izvor podrške i motivacije tijekom čitavog studija medicine. Najviše hvala mojim roditeljima, sestri i baki što su bili moj oslonac i ono što me držalo na pravom putu kada mi je bilo najpotrebnije.

## 7. LITERATURA

- (1) B. Vrhovac, B. Jakšić, Ž. Reiner, B. Vucelić i sur.: Interna medicina, Zagreb: Naklada Ljevak, 2008.
- (2) World Health Organization & International Diabetes Federation. (2006). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia : report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43588>
- (3) World Health Organization. (2019). Classification of diabetes mellitus. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182>.
- (4) Đelmiš J, Orešković S, i sur.: Fetalna medicina i opstetricija, Zagreb: Medicinska naklada, 2014.
- (5) Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*. 2017;66: 241–255.
- (6) Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization; 2016.
- (7) IDF Diabetes Atlas. 8th Edition. Brussels: International Diabetes Federation, 2017.
- (8) Petar B., Bilić Čače I., Čerimagić D., Krajina R., Fučkor S., Petar N., 2019., Novorođenčad dijabetične majke, *Gynaecologia et perinatologia*, vol.8, br.2. str 41-46
- (9) Erjavec, K., Poljičanin, T., Rodin, U. & Matijević, R. (2016) Prevalencija gestacijskog dijabetesa u Hrvatskoj. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo*, 12 (46), 10-14.
- (10) World Health Organization. (2013). Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85975>
- (11) Hlača, N. i Klobučar Majanović, S. (2019). Novosti u liječenju gestacijskog dijabetesa. *Medicina Fluminensis*, 55 (4), 330-336.
- (12) Kallem VR, Pandita A, Pillai A. Infant of diabetic mother: what one needs to know?. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(3):482-492.

- (13) Duško Mardešić i suradnici. Pedijatrija. 8. Prerađeno i dopunjeno izd. Zagreb: Školska knjiga, 2016.
- (14) American Diabetes Association. 13. Management of Diabetes in Pregnancy: *Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S137-S143.
- (15) HAPO Study Cooperative Research Group. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;78(1):69-77.
- (16) International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010;33(3):676-682.
- (17) Farrar D. Hyperglycemia in pregnancy: prevalence, impact, and management challenges. *Int J Womens Health.* 2016;8:519-527.
- (18) Sert UY, Ozgu-Erdinc AS. Gestational Diabetes Mellitus Screening and Diagnosis. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1307:231-255.
- (19) Bianchi C, de Gennaro G, Romano M, et al. Pre-pregnancy obesity, gestational diabetes or gestational weight gain: Which is the strongest predictor of pregnancy outcomes?. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;144:286-293.
- (20) Blum AK. Insulin Use in Pregnancy: An Update. *Diabetes Spectr.* 2016 May;29(2):92-7.
- (21) Stevenson RE, Hall JG. Introduction. U: Stevenson RE, Hall JG, Everman DB, Solomon BD, urednici. *Human Malformations and Related Anomalies.* 3. izd. Oxford etc: Oxford University Press; 2016.
- (22) Mills JL. Malformations in infants of diabetic mothers. *Teratology* 25:385-94. 1982. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(10):769-778.
- (23) Correa A, Gilboa SM, Besser LM, et al. Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):237.e1-237.e2379.
- (24) Eriksson UJ. Congenital anomalies in diabetic pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14(2):85-93.

- (25) Akbariasbagh P, Shariat M, Akbariasbagh N, Ebrahim B. Cardiovascular Malformations in Infants of Diabetic Mothers: A Retrospective Case-Control Study. *Acta Med Iran.* 2017;55(2):103-108.
- (26) Merlob P. Congenital malformations in diabetic pregnancy: Prevalence and types. U: Hod M, Jovanovic LG, Di Renzo GC, De Leiva A, Langer O, urednici. Textbook of Diabetes and Pregnancy. CRC Press; 2016. str. 315–20.
- (27) Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022;377:e067946. Published 2022 May 25.
- (28) Persson M, Fadl H, Hanson U, Pasupathy D. Disproportionate body composition and neonatal outcome in offspring of mothers with and without gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3543-3548.
- (29) Robertson NRC, Rennie JM. Textbook of Neonatology. 3.izd. London: Elsevier Churchill Livingstone; 1999.
- (30) Mikkelsen MR, Nielsen SB, Stage E, Mathiesen ER, Damm P. High maternal HbA1c is associated with overweight in neonates. *Dan Med Bull.* 2011;58(9):A4309.
- (31) Nguyen MT, Ouzounian JG. Evaluation and Management of Fetal Macrosomia. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021;48(2):387-399.
- (32) Barquiel B, Herranz L, Martínez-Sánchez N, Montes C, Hillman N, Bartha JL. Increased risk of neonatal complications or death among neonates born small for gestational age to mothers with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;159:107971.
- (33) Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž i sur. Dijabetes u žena. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
- (34) Cloherty JP, Eichenwald EC, Hansen AR, Stark AR. Manual of Neonatal Care. 6. izd. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
- (35) Vince K, poljičanin T, Kejla P, Rodin U, Matijević R Prevalence, risk factors and pregnancy outcomes of women with gestational diabetes in Croatia –a national study *Gynaecol Perinatol* 2017;26(3–4):124–128

- (36) Lloreda-García JM, Sevilla-Denia S, Rodríguez-Sánchez A, Muñoz-Martínez P, Díaz-Ruiz M. Perinatal outcome of macrosomic infants born to diabetic versus non-diabetic mothers. Resultados perinatales entre macrosomas hijos de madre diabética y macrosomas hijos de madre no diabética. *Endocrinol Nutr.* 2016;63(8):409-413.
- (37) Mitanchez D. Foetal and neonatal complications in gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal complications. *Diabetes Metab.* 2010;36(6 Pt 2):617-627.
- (38) Ahearne CE, Boylan GB, Murray DM. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update. *World J Clin Pediatr.* 2016;5(1):67-74. Published 2016 Feb 8.
- (39) National Center for Biotechnology Information. Are gestational and type II diabetes mellitus associated with Apgar scores of full-term neonates? Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6181089/>
- (40) Mohsin F, Khan S, Baki MA, Zabeen B, Azad K. Neonatal management of pregnancy complicated by diabetes. *J Pak Med Assoc.* 2016; 66: 81-84.
- (41) Voormolen DN, de Wit L, van Rijn BB, et al. Neonatal Hypoglycemia Following Diet-Controlled and Insulin-Treated Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2018;41(7):1385-1390.
- (42) De Angelis LC, Brigati G, Polleri G, et al. Neonatal Hypoglycemia and Brain Vulnerability. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:634305.
- (43) Thevarajah A, Simmons D. Risk factors and outcomes for neonatal hypoglycaemia and neonatal hyperbilirubinaemia in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus: a single centre retrospective 3-year review. *Diabet Med.* 2019;36(9):1109-1117.
- (44) Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr.* 2015;167(2):238-245. ,  
Vora S, Chandran S, Rajadurai VS, Hussain K. Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infancy: Current Concepts in Diagnosis and Management. *Indian Pediatr.* 2015;52(12):1051-1059.

- (45) Cioccale A, Brener Dik P, Galletti MF, Mariani G, Lupo E. Neonatal hypoglycemia in infants born to mothers with gestational diabetes mellitus. Comparison of its incidence based on maternal treatment. Hipoglucemia neonatal en hijos de madres con diabetes mellitus gestacional. Comparación de la incidencia según el tratamiento materno. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(4):232-239.
- (46) Cheng E, George AA, Bansal SK, Nicoski P, Amin S. Neonatal Hypocalcemia: Common, Uncommon, and Rare Etiologies. *Neoreviews.* 2023;24(4):e217-e228.
- (47) Moss CR. Neonatal Hypocalcemia in the Infant of a Diabetic Mother. *Neonatal Netw.* 2020;39(4):200-204.
- (48) Al-Nemri AM, Alsohime F, Shaik AH, El-Hissi GA, A-Agha MI, Abdulkarim NF, Mohamed S. Perinatal and neonatal morbidity among infants of diabetic mothers at a university hospital in Central Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2018; 39(6): 592-597.
- (49) Thomas TC, Smith JM, White PC, Adhikari S. Transient neonatal hypocalcemia: presentation and outcomes. *Pediatrics.* 2012;129(6):e1461-e1467.
- (50) Bapayeva G, Terzic S, Dotlic J, et al. Pregnancy outcomes in women with diabetes mellitus - the impact of diabetes type and treatment. *Prz Menopauzalny.* 2022;21(1):37-46.
- (51) Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory distress in the newborn. *Pediatr Rev.* 2014;35(10):417-429.
- (52) Werner EF, Romano ME, Rouse DJ, et al. Association of Gestational Diabetes Mellitus With Neonatal Respiratory Morbidity. *Obstet Gynecol.* 2019;133(2):349-353.
- (53) Boskabadi H, Rakhshanizadeh F, Zakerihamidi M. Evaluation of Maternal Risk Factors in Neonatal Hyperbilirubinemia. *Arch Iran Med.* 2020;23(2):128-140.
- (54) Le Pichon JB, Riordan SM, Watchko J, Shapiro SM. The Neurological Sequelae of Neonatal Hyperbilirubinemia: Definitions, Diagnosis and Treatment of the Kernicterus Spectrum Disorders (KSDs). *Curr Pediatr Rev.* 2017;13(3):199-209.
- (55) Riskin A, Itzchaki O, Bader D, Iofe A, Toropine A, Riskin-Mashiah S. Perinatal Outcomes in Infants of Mothers with Diabetes in Pregnancy. *Isr Med Assoc J.* 2020;22(9):569-575.

(56) Bashir BA, Othman SA. Neonatal polycythaemia. *Sudan J Paediatr.* 2019;19(2):81-83.

(57) Hopfeld-Fogel A, Kasirer Y, Mimouni FB, Hammerman C, Bin-Nun A. Neonatal Polycythemia and Hypoglycemia in Newborns: Are They Related?. *Am J Perinatol.* 2021;38(9):930-934.

(58) Hay WW Jr. Care of the infant of the diabetic mother. *Curr Diab Rep.* 2012;12(1):4-15.

(59) Peters S, Andrews C, Sen S. Care of Infants Born to Women with Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2020;20(8):39.

## 8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 26.10.1998. godine u Mostaru. Nakon završene osnovne škole, pohađala sam opći smjer Gimnazije fra Grge Martića u Mostaru. 2017. godine maturirala sam odličnim uspjehom i upisala Medicinski fakultet u Zagrebu.

Tijekom studija bila sam član udruge hrvatskih studenata medicine CroMSIC te aktivni član studentske sekcije za pedijatriju, sekcije za arterijsku hipertenziju i njenog programa Lov na tihog ubojicu. 2022. godine sudjelovala sam u Ljetnoj školi patofiziologije u Dubrovniku. Tijekom akademske godine 2022./2023., sudjelovala sam u pisanju znanstvenog rada na temu „CFTR modulatori – prva iskustva adultnog centra za cističnu fibrozu“ na Klinici za plućne bolesti Jordanovac, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, koji je objavljen u časopisu Journal of Cystic Fibrosis. Sudjelovala sam na 13. kongresu Hrvatskog torakalnog društva TORAKS 2023. i dobila nagradu za najbolji stručni rad kongresa.

Aktivno se služim engleskim jezikom.