

# Diabetes mellitus u trudnoći

---

Zrinski, Luka

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:105:464401>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-11**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Luka Zrinski**

# **Diabetes mellitus u trudnoći**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za perinatalnu medicinu Klinike za ženske bolesti i porode, KBC Rebro pod vodstvom doc. dr. sc. Vite Starčevića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

**BMI** – indeks tjelesne mase (*engl. body mass indeks*)

**FDA** – Američka administracija za hranu i lijekove (*engl. Food and Drug Administration*)

**FIGO** – Međunarodna federacija ginekologa i opstetričara (*engl. International Federation of Gynecology and Obstetrics*)

**GLUT-4** – transporter glukoze reguliran inzulinom (*engl. insulin-regulated glucose transporter*)

**GUK** – glukoza u krvi [mmol/L]

**HAPO** – Istraživanje o hiperglikemiji i nepovoljnim ishodima trudnoće (*engl. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes*)

**HbA1c** – glikirani hemoglobin A1c [%]

**hCG** – humani korionskogi gonadotropin (*engl. human chorionic gonadotropin*),

**HDL** – lipoproteini velike gustoće (*engl. high-density lipoproteins*)

**HLA** – humani leukocitni antigen (*engl. human leukocyte antigen*)

**HPL** – humani placentarni laktogen (*engl. human placental lactogen*)

**IADPSG** – Međunarodna skupina za istraživanje dijabetesa u trudnoći (*engl. International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups*)

**LDL** – lipoproteini male gustoće (*engl. low-density lipoproteins*)

**NICE** – Nacionalni institut za izvrsnost u zdravlju i njezi (*engl. National Institute for Health and Care Excellence*)

**OGTT** – oralni test opterećenja glukozom (*engl. oral glucose tolerance test*)

**RDS** – respiratorni distress sindrom (*engl. respiratory distress syndrome*)

**RNA** – ribonukleinska kiselina (*engl. ribonucleic acid*)

**VLDL** – lipoproteini vrlo male gustoće (*engl. very low-density lipoproteins*)

**WHO** – Svjetska zdravstvena organizacija (*engl. World health organization*)

## Sadržaj

### Sažetak

### Summary

<b>1. Uvod</b> .....	1
<b>2. Fiziologija metabolizma trudnoće</b> .....	3
2.1. Metabolizam glukoze .....	3
2.2. Osjetljivost na inzulin .....	4
2.3. Metabolizam lipida .....	5
2.4. Metabolizam proteina i aminokiselina .....	6
<b>3. Patofiziologija dijabetesa mellitusa</b> .....	8
3.1. Dijabetes mellitus tip 1 .....	8
3.2. Dijabetes mellitus tip 2 .....	9
<b>4. Dijabetes mellitus u trudnoći</b> .....	11
4.1. Pregestacijski dijabetes .....	11
4.2. Gestacijski dijabetes mellitus .....	12
4.2.1. Epidemiologija .....	12
4.2.2. Rizični i protektivni čimbenici u razvoju gestacijskog dijabetesa mellitusa .....	13
4.2.3. Patofiziologija gestacijskoga dijabetesa mellitusa .....	15
<b>5. Dijagnostika i praćenje dijabetesa mellitusa u trudnoći</b> .....	17
<b>6. Utjecaj dijabetesa mellitusa na razvoj fetusa i majku</b> .....	20
6.1. Utjecaj hiperglikemije majke na rast fetusa .....	20
6.2. Komplikacije i neželjeni ishodi dijabetesa u trudnoći za majku .....	21
6.3. Komplikacije i neželjeni ishodi dijabetesa u trudnoći za fetus .....	23
<b>7. Liječenje i praćenje dijabetesa u trudnoći</b> .....	26
7.1. Prekonceptijsko savjetovanje .....	26
7.2. Ciljne vrijednosti glukoze .....	27
7.3. Promjena životnih navika .....	27
7.4. Farmakološka terapija .....	28
<b>8. Literatura</b> .....	31
<b>9. Zahvale</b> .....	36
<b>10. Životopis</b> .....	37

## **Sažetak**

Naslov rada: Diabetes mellitus u trudnoći

Autor: Luka Zrinski

Diabetes melitus je širok javnozdravstveni problem koji u posljednjih nekoliko desetaka godina, s naglaskom na 21. stoljeće, dobiva sve više na važnosti. Tijekom prošlosti već je primijećeno da trudnice koje boluju od dijabetesa rađaju makrosomnu djecu, to jest djecu koja pri porodu teže više od 4 kg. Osim te činjenice, koja sama po sebi otežava porod i povećava rizik od nepovoljnih ishoda trudnoće, postoje i mnoge komplikacije, i za majku i za dijete, koje se mogu razviti kao posljedica dijabetesa. Trudnice, primjerice, imaju povećan rizik od razvoja preeklampsije, hipertenzije i dijabetesa melitusa tip 2 kasnije u životu, dok novorođenčad može oboljeti od hiperinzulinemije s posljedičnom neonatalnom hipoglikemijom i RDS-om. Stoga je prepoznata važnost u preventivnim laboratorijskim određivanjima glukoze u krvi kod trudnica i održavanju tih vrijednosti dovoljno niskima, prvenstveno promjenom životnog stila, a onda i farmakološkom terapijom.

Ključne riječi: dijabetes, trudnoća, glukoza

## **Summary**

Title: Diabetes mellitus in pregnancy

Author: Luka Zrinski

Diabetes mellitus is a broad public health problem, which in the last few decades, with an emphasis on the 21st century, is gaining more and more importance. In the past, it has already been noticed that pregnant women suffering from diabetes give birth to macrosomic children. Those are children who weigh more than 4 kg at birth. In addition to this fact, which makes childbirth more difficult and increases the risk of adverse pregnancy outcomes, there are also many complications, both for the mother and the child, that can develop as a consequence of diabetes. Pregnant women, for example, have an increased risk of developing preeclampsia, hypertension and diabetes mellitus type 2 later in life, while newborns can suffer from hyperinsulinemia with consequent neonatal hypoglycemia and RDS. Therefore, the importance of preventive laboratory determinations of blood glucose in pregnant women and keeping these values low enough, first by changing the lifestyle, and then by pharmacological therapy, is recognized.

Keywords: diabetes, pregnancy, glucos



## 1. Uvod

Šećerna bolest (*lat. diabetes mellitus*) je skupina metaboličkih bolesti karakterizirana hiperglikemijom koja je posljedica oštećenja funkcije sekrecije inzulina, djelovanja inzulina ili oboje (1).

Do 463 milijuna ljudi u svijetu boluje od šećerne bolesti, a predviđeno je da će se do 2045. godine taj broj povećati na 700 milijuna odraslih od kojih najveći udio otpada na šećernu bolest tip 2. Dijabetes je vodeći uzrok kronične bubrežne insuficijencije jer 40% oboljelih razvije dijabetičku nefropatiju. Također, oboljeli od dijabetesa imaju dva do četiri puta povišen rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti i smrti (2). Osim kronične bubrežne bolesti koja može rezultirati bubrežnim zatajenjem, dijabetes je i vodeći uzrok sljepoće i netraumatskih amputacija udova u svijetu (3).

Dijabetes mellitus može se podijeliti na tip 1, tip 2, gestacijski dijabetes mellitus i sekundarne tipove dijabetesa mellitusa. Tip 1 posljedica je imunološkog oštećenja beta stanica gušterače što progresivno smanjuje količinu lučenja inzulina. Predispozicija za oboljenje je genetska. Tip 2 povezan je s perifernom rezistencijom stanica i njihovih receptora na djelovanje inzulina. Osim genetske predispozicije, neki okolišni čimbenici rizični su faktori za razvoj bolesti, a to su centralna debljina, neodgovarajuća prehrana, sjedilački način života i manjak sna. Sekundarni tipovi dijabetesa mogu se podijeliti na one koji se odnose na manjak inzulina, a to su stanja kao što je kronični pankreatitis ili pankreatektomija te na stanja u kojima postoji povišena potreba za inzulinom kao što su Cushingov sindrom, akromegalija ili feokromocitom (3). Gestacijski dijabetes je jedna od najčešćih komplikacija trudnoće. To je stanje u kojem se dijabetes i posljedična hiperglikemija razvijaju i prvi puta dijagnosticiraju u trudnoći (4).

Žene koje imaju, već prije trudnoće, dijagnosticiran dijabetes tip 1 ili tip 2 su klasificirane u skupinu preegzistirajućeg ili pregestacijskog dijabetesa mellitusa. Prevalencija hiperglikemije u trudnoći procjenjuje se na 17% globalno i 5,4% u Europi. Samo manjina oboljelih (oko 15%) slučajeva otpada na preegzistirajući dijabetes, dok ostali pripadaju novodijagnosticiranom gestacijskom dijabetesu. Stoga se preporuča, provesti laboratorijsko testiranje svih trudnica na dijabetes mellitus mjerenjem glukoze u krvi (5).

Općenito, liječenje dijabetesa u trudnoći, kao i liječenje dijabetesa u ostatku populacije odnosi se na savjetovanje i kontrolu oko uzimanja adekvatne prehrane i odgovarajućeg bavljenja tjelesnom aktivnošću. Ukoliko ovakav pristup ne rezultira korekcijom hiperglikemije indicirano je korištenje farmakološke terapije. U gestacijskom dijabetesu mellitusu, kao farmakološka terapija, preferira se uzimanje inzulina. Prilikom davanja oralnih lijekova medicinski djelatnici moraju informirati trudnicu o mogućim štetnim djelovanjem lijekova na nju ili na fetus (4).

## 2. Fiziologija metabolizma trudnoće

Metabolizam trudnice znatno se mijenja tijekom trudnoće. Trudnoća je, a posebice njezina prva polovica, anaboličko stanje. Tijekom prve polovice trudnoće majka gomila oko 3.5 kg masti i oko 900 grama bjelančevina za što se iskoristi oko 80 000 dodatnih kalorija (6). Hranjive tvari se tako, u ranoj trudnoći, spremaju kako bi zadovoljile potrebe majke i djeteta u kasnoj trudnoći i za proces laktacije (7). Suprotno, tijekom drugog tromjesečja metabolizam postaje kataboličan. Iskorištava se rezervna mast i povećava se rezistencija na inzulin. Sve te promjene reguliraju humani placentarni laktogen (HPL, engl. *human placental lactogen*) i progesteron koji mijenjaju osjetljivost na inzulin i iskorištavanje glukoze (6). Povećanje inzulinske rezistencije utječe na povećanje raspoloživosti glukoze i slobodnih masnih kiselina u krvi majke što povećava količinu supstrata za fetalni rast (7).

### 2.1. Metabolizam glukoze

U ranoj trudnoći, glukoza u krvi (GUK) natašte i koncentracija inzulina bitno se ne razlikuju od razina kod žena koje nisu trudne (8). GUK natašte progresivno se smanjuje s napredovanjem trudnoće. Mehanizam je složen i ne posve shvaćen, ali mogući čimbenici koji na to utječu su efekti razrjeđivanja, povećana potražnja i neodgovarajuća proizvodnja. Efekt razrjeđivanja podrazumijeva povećanje volumena plazme u ranoj trudnoći. Povećana potražnja odnosi se na povećanje iskorištenosti glukoze preko feto-placentarne barijere ili na povećanu iskorištenost od strane majke zbog povećanja izlučivanja inzulina. Neodgovarajuća proizvodnja nastaje zbog ograničenja u jetrenoj proizvodnji glukoze (7). Razine GUK natašte kod zdravih trudnica padaju na vrijednosti od 3.3 do 3.9 mmol/L. Takvo sniženje iznosi 10-20% u odnosu na negravidno stanje, a posljedica je poboljšane utilizacije glukoze te dodatne

potrebe za fetus, uterus i placentu. Postprandijalna GUK se pak povećava na razine od 7.2 do 7.8 mmol/L kao posljedica djelovanja antiinzulinskih hormona. Kod zdravih trudnica, kao i negravidnih žena, srednja vrijednost dnevnog profila glukoze iznosi između 5.0 i 5.6 mmol/L. Tolerancija glukoze u trudnoći poboljšava se do 20. tjedna trudnoće kao posljedica djelovanja humanoga korionskoga gonadotropina (hCG, engl. *human chorionic gonadotropin*), dok se nakon 20. tjedna trudnoće tolerancija glukoze progresivno smanjuje kao posljedica djelovanja antiinzulinskih hormona (9).

## 2.2. Osjetljivost na inzulin

U fiziološkoj trudnoći, kod žena s normalnom tjelesnom težinom, dolazi do perifernog smanjenja osjetljivosti na inzulin, odnosno do povećane periferne rezistencije na inzulin. Takvo stanje napreduje odmicanjem trudnoće. Trudne žene otpornije su na stanje hipoglikemije u odgovoru na egzogeni inzulin kad se uspoređuju sa ženama koje nisu trudne i imaju snažnije lučenje inzulina nakon egzogene aplikacije glukoze (7). Fiziološki čimbenici odgovorni za sniženu osjetljivost na inzulin ili na inzulinsku rezistenciju u trudnoći nisu posve poznati, ali djelomično su povezani s metaboličkim utjecajima nekoliko hormona i citokina koji su povišeni u majčinoj cirkulaciji tijekom trudnoće. Potencijalni hormoni s takvim utjecajem su HPL, progesteron, prolaktin i kortizol. Dokazi koji idu u prilog utjecaju ovih hormona na djelovanje inzulina odnose se na povezanost rasta inzulinske rezistencije u kasnoj trudnoći uz istodobni rast fetusa i posteljice i povećane koncentracije placentarnih hormona (7). Bazalne vrijednosti inzulina prije jela kod zdravih trudnica su povišene, a njihove vrijednosti rastu kako raste gestacijska dob. Učinkovitost inzulina se do trećeg tromjesečja trudnoće smanjuje između 50 do 70% što dokazuje povećanje inzulinske rezistencije kod zdravih trudnica. U početku trudnoće inzulin uspijeva sniziti koncentracije GUK, dok u uznapredovaloj trudnoći čak i povećane razine inzulina imaju

ograničeni učinak na koncentraciju GUK. U organizmu se stvara rezistencija na inzulin koja može pogoršati manifestni dijabetes i uzrokovati gestacijski dijabetes (9).

### 2.3. Metabolizam lipida

Promjene u jetrenom metabolizmu i metabolizmu masti mijenjaju koncentracije cirkulirajućih triglicerida, slobodnih masnih kiselina, lipoproteina, kolesterola i fosfolipida. Nakon početnog smanjenja u prvih osam tjedana trudnoće, postoji rast koncentracije već navedenih tvari (8). Žene koje nisu pretile dobiju otprilike 3.5 kg adipoznog tkiva u fiziološkoj trudnoći, ali postoje značajne varijacije među različitim etničkim i rasnim skupinama. To adipozno tkivo većinom je potkožno i primarno je centralno distribuirano (7). Promjene u ukupnoj koncentraciji kolesterola odnose se na promjene u različitim frakcijama lipoproteina. Lipoproteini velike gustoće (HDL, *engl. high-density lipoproteins*) povišuju se do 12. tjedna trudnoće kao odgovor na estrogen i ostaju povišeni tijekom trudnoće. Koncentracije ukupnog kolesterola i lipoproteina male gustoće (LDL, *engl. low-density lipoproteins*) na početku trudnoće padaju, ali se povišuju u drugom i trećem tromjesečju trudnoće. Lipoproteini vrlo male gustoće (VLDL, *engl. very low-density lipoproteins*) i trigliceridi smanjuju se u prvih osam tjedana trudnoće, ali nakon toga postepeno rastu do poroda. Promjene u metabolizmu lipida potiču nakupljanje zaliha masti u ranoj trudnoći, dok u kasnoj trudnoći potiču njihovu mobilizaciju. U ranoj trudnoći povišene razine estrogena, progesterona i inzulina djeluju na akumulaciju lipida i inhibiraju lipolizu (8). Postprandijalno, zbog antilipolitičnog djelovanja inzulina, ne oslobodaju se masne kiseline iz masnog tkiva, ali su razine slobodnih masnih kiselina više nego u negravidnih žena. Stimulacija lipolize događa se 3 do 4 sata nakon uzimanja hrane zbog pada razine inzulina pa dolazi do znatnijeg povišenja slobodnih masnih kiselina u krvi majke. Razine triglicerida povišene su 1.5 do 2 puta u trećem tromjesečju trudnoće u odnosu na stanje

prije trudnoće. Do takvog značajnog povišenja razine triglicerida dolazi zbog povećanog stvaranja triglicerida u jetri, povećanog unosa hrane i smanjene aktivnosti lipoproteinske lipaze. Ukupni lipidi, koji uključuju kolesterol, fosfolipide i trigliceride, povišeni su dva puta u odnosu na stanje prije trudnoće. Tijekom trudnoće dolazi do progresivnog porasta serumskih triglicerida kao posljedica inhibicijskog djelovanja postheparinske-esteraze i lipoproteinske lipaze. Razine kolesterola rastu za 30 do 60%, dok ukupni fosfolipidi postupno rastu između 25 i 50% (10).

#### 2.4. Metabolizam proteina i aminokiselina

Iako su aminokiseline prijeko potrebne i trudnici i fetusu za rast i razvoj, u većini slučajeva njihova koncentracija u majčinoj plazmi padne tijekom trudnoće. To je povezano s povišenim placentarnim iskorištavanjem aminokiselina, povišenim razinama inzulina, korištenjem aminokiselina za glukoneogenezu u jetri i prijenos aminokiselina fetusu za pretvorbu u glukozu. Koncentracija proteina u serumu trudnice pada tijekom trudnoće. Do 20. tjedna srednja razina albumina u fiziološkoj trudnoći padne s 46 na 38 g/L što smanjuje onkotski tlak i predisponirajući je čimbenik za razvoj edema (11). Tijekom trudnoće, u metabolizmu proteina, dolazi i do znatnih promjena u njihovoj sintezi, koncentraciji i denaturaciji. Poslije 12. tjedna gestacije koncentracija ukupnih proteina u plazmi manja je za 15 do 20% u odnosu na koncentraciju ukupnih proteina kod negravidnih žena. Ipak, u normalnoj trudnoći koncentracija ukupnih proteina održava se i ne pada ispod razine od 60 g/L. Pad razine proteina u plazmi nije isti za sve njihove frakcije. Koncentracija albumina smanjuje se znatno, za oko 35%, dok je promjena koncentracije imunoglobulina minimalna. Dolazi do blagog povećanja sinteze alfa globulina i beta globulina kao posljedica estrogenske stimulacije. Nadalje, dolazi i do znatnoga porasta razine fibrinogena, čak do 50% te drugih proteinskih faktora koagulacije i ceruloplazmina. U trećem tromjesečju trudnoće raste i koncentracija transferina. Pad koncentracije ukupnih proteina i albumina rezultat je

povećanja cirkulacijskog volumena i relativne dilucije, ali i neravnoteže između sinteze i razgradnje proteina (12).

### 3. Patofiziologija dijabetesa mellitusa

#### 3.1. Dijabetes mellitus tip 1

Za dijabetes mellitus tip 1 nekad se smatralo da je jednostavni autoimuni poremećaj u kojem limfociti T napadaju i oštećuju beta stanice gušterače. Danas je poznato da je on posljedica složenog međudjelovanja okolišnih čimbenika i mikrobioma, genoma, metabolizma i imunskog sustava koji se razlikuju u individualnim slučajevima. Unatoč poznatoj genetskoj podlozi, većina ljudi s dijagnosticiranim dijabetesom mellitusom tip 1 nema srodnika s bolešću niti kombinaciju humanih leukocitnih antigen (HLA, *engl. human leukocyte antigen*) alela koji nose najveći rizik za razvoj bolesti (13).

Bolest se razvija kao posljedica poremećaja u imunskoj regulaciji, rezultirajući u povećanju broja autoreaktivnih CD4+ i CD8+ limfocita T, limfocita B koji proizvode autoantitijela i aktivacijom urođenog imunskog sustava koji zajedno uništavaju inzulin producirajuće beta stanice gušterače (14). Nekoliko virusnih infekcija povezuje se s početkom razvoja bolesti, a posebno enterovirusna infekcija. Proteini enterovirusne kapside i njihova ribonukleinska kiselina (RNA, *engl. ribonucleic acid*) detektirani su u beta stanicama gušterače kod ljudi s nedavno ustanovljenim tip 1 dijabetesom mellitusom. Jedna od mogućnosti je da oboljeli od dijabetesa tip 1 imaju atipičnu, kroničnu virusnu infekciju beta stanica koja dovodi do kronične upale i razvoja autoimunosti (13). U prilog genetskoj podlozi razvoja ove bolesti govore činjenice da je vjerojatnost da će se bolest razviti kod oba jednojajčana blizanca 30-70%, 6-7% kod braće i 1-9% kod djece čiji roditelji boluju od dijabetesa tip 1 (13).



### 3.2. Dijabetes mellitus tip 2

Dijabetes mellitus tip 2 heterogeni je metabolički poremećaj s hiperglikemijom kao zajedničkom nazivnikom. Najvažnije patofiziološke karakteristike su oštećeno lučenje inzulina i periferna rezistencija na inzulin (15). Sekrecija inzulina smanjena je u slučaju disfunkcije beta stanica što smanjuje kapacitet ljudskog tijela da održava fiziološke vrijednosti glukoze. S druge strane, periferna rezistencija na inzulin pridonosi povećanoj proizvodnji glukoze u jetri i smanjenom iskorištavanju glukoze u mišićima, jetri i adipoznom tkivu (16). Povećana proizvodnja glukoze u jetri može biti povezana s pojačanom glukoneogenezom na što utječu povišene razine slobodnih masnih kiselina u plazmi koje aktiviraju neke od glavnih glukoneogenetskih enzima. Pacijenti s dijabetesom tip 2, također, imaju povećanu aktivnost jetrene glukoza-6-fosfataze čime se povećava proizvodnja glukoze kroz Corijev ciklus. U poprečno prugastim mišićima i adipocitima, pronađene su abnormalnosti u odgovoru kaskade koju pokreće inzulin. One dovode do oštećenja transportera glukoze reguliranog inzulinom (GLUT-4, *engl. insulin-regulated glucose transporter*). Ekspresija GLUT-4 na mišićima normalna je kod pacijenata koji boluju od dijabetesa mellitusa tip 2 pa se smanjenje transporta glukoze pripisuje defektu translokacije GLUT-4 posredovanu inzulinom na površinu mišićne stanice (15). Ukoliko oba patofiziološka procesa počnu rano u patogenezi i pridonose razvoju bolesti, disfunkcija beta stanica uzrokuje teži oblik bolesti u odnosu na perifernu rezistenciju na inzulin. Djelovanjem oba procesa hiperglikemija se amplificira što dovodi do progresije dijabetesa mellitusa tip 2 (16). U dijabetesu mellitusu tip 2, kao i u ostalim tipovima bolesti, često postoji razvoj kasnih komplikacija zbog sistemske mikroangiopatije, naročito u retini, bubregu i živcima. Također, makroangiopatija dovodi do nekoliko puta uvećanog rizika obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti (15).

Većina, 70-85%, pacijenata s dijabetesom mellitusom tip 2 ima poligensku nasljednu podlogu bolesti koja sinergistički s okolnim čimbenicima rizika djeluje na njezin razvoj kroz poremećenu toleranciju glukoze. Okolišni ili stečeni čimbenici odnose se na životni stil i uključuju prekomjernu tjelesnu težinu, nisku razinu tjelesne aktivnosti i korištenje duhana. Mnogi od ovih pacijenata boluju od metaboličkog sindroma. Ovaj sindrom obilježava nekoliko kliničkih i biokemijskih značajki kao što su abdominalna pretilost, hipertenzija, intolerancija na glukozu, rezistencija na inzulin i dislipidemija (15).

## 4. Dijabetes mellitus u trudnoći

### 4.1. Pregestacijski dijabetes

Pregestacijski dijabetes mellitus je tip 1 ili tip 2 dijabetes mellitus koji je dijagnosticiran prije trudnoće. Rizični čimbenici za preegzistencijalni dijabetes su indeks tjelesne mase (BMI, engl. *body mass indeks*)  $>25 \text{ kg/m}^2$  u kombinaciji s jednim od sljedećeg: gestacijski dijabetes mellitus u prethodnoj trudnoći, HbA1c  $>5.7\%$ , intolerancija na glukozu ili povišene vrijednosti natašte u jednom od prethodnih testiranja, bliski srodnik s dijabetesom mellitusom, povijest kardiovaskularne bolesti i/ili hipertenzija  $>140/90 \text{ mmHg}$ , sniženi HDL ili povišeni trigliceridi, porođajna masa prethodnog djeteta  $>4000\text{g}$  te drugo kliničko stanje povezano s inzulinskom rezistencijom ili tjelesna neaktivnost (5). Maternalni dijabetes je povezan s nizom komplikacija trudnoće i povišenom vjerojatnošću lošeg ishoda trudnoće za majku i dijete. Kratkoročne komplikacije uključuju makrosomiju, povećanu porođajnu tjelesnu masu, respiratorni distress sindrom (RDS, engl. *respiratory distress syndrome*), neonatalnu hipoglikemiju, liječenje u neonatalnoj jedinici intenzivnog liječenja, fetalni zastoj u rastu, kongenitalne malformacije, preuranjeni porod, preeklampsiju, carski rez, dok su dugoročne posljedice i za majku i za dijete rizik za razvoj metaboličkog sindroma (17). Pregestacijski dijabetes predisponira žene u razvitku komplikacija povezanih s dijabetesom kao što su retinopatija ili nefropatija ili može ubrzati tijek ovih bolesti, ako već postoje. Mnoga istraživanja ukazuju da svi tipovi dijabetesa u trudnoći povećavaju rizik komplikacija u trudnoći, s dodatkom da je učestalost i težina ishoda tih komplikacija veća kod žena s pregestacijskim dijabetesom. Učestalost i ozbiljnost komplikacija, također je usko povezana s lošim održavanjem glikemije u prvom tromjesečju trudnoće koji je ključan za organogenezu. Prekonceptijska hiperglikemija

i duža izloženost hiperglikemiji također pridonose komplikacijama koje se razvijaju kao posljedica pregestacijskog dijabetesa (17).

#### 4.2. Gestacijski dijabetes mellitus

Gestacijski dijabetes mellitus je definiran kao intolerancija na ugljikohidrate s varijabilnom težinom oblika bolesti s početkom ili otkrivanjem tijekom trudnoće. Ova definicija obuhvaća poremećenu toleranciju na glukozu, koja se normalizira nakon poroda i dijabetes mellitus koji je bio nedijagnosticiran ili se pojavio tijekom trudnoće. Pri tome se misli na dijabetes mellitus tip 2, a rjeđe na dijabetes mellitus tip 1. Novija definicija gestacijskog dijabetesa mellitusa definira ga kao dijabetes dijagnosticiran u drugom ili trećem tromjesečju trudnoće koji očigledno nije postojao prije trudnoće (18).

##### 4.2.1. Epidemiologija

Prevalencija gestacijskog dijabetesa mellitusa razlikuje se ovisno o karakteristikama populacije i dijagnostičkom kriteriju koji se koristi. U 2009. godini procijenjeno je da je 7% svih trudnoća komplicirano s nekim od tipova dijabetesa, a da oko 86% tih slučajeva pripada trudnicama s gestacijskim dijabetesom mellitusom (4). S druge strane, prevalencija gestacijskog dijabetesa mellitusa varirala je između 9% i 26% u 15 centara uključenih u Istraživanje o hiperglikemiji i nepovoljnim ishodima trudnoće (HAPO, *engl. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes*) kada su korišteni mnogo stroži dijagnostički kriteriji. To je predstavljalo 85% od ukupno 21.3 milijuna živorođene djece koja su zahvaćena dijabetesom tijekom trudnoće širom svijeta (18). Što se tiče prevalencije u Hrvatskoj, između siječnja 2012. i prosinca 2014. provedeno je retrospektivno istraživanje na 4646 žena koje su između 24. i 32. tjedna trudnoće učinile oralni test opterećenja glukozom (OGTT, *engl. oral glucose tolerance test*). Kod njih 1074 (23.1%) dijagnosticiran je gestacijski dijabetes mellitus prema strožim kriterijima Međunarodne skupine za istraživanje dijabetesa u trudnoći

(IADPSG, *engl. International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups*), dok je kod 826 (17.8%) žena gestacijski dijabetes mellitus dijagnosticiran prema manje strožim kriterijima engleskog Nacionalnog instituta za izvrsnost u zdravlju i njezi (NICE, *engl. National Institute for Health and Care Excellence*) (19).

4.2.2. Rizični i protektivni čimbenici u razvoju gestacijskog dijabetesa mellitusa  
Rizični čimbenici za razvoj gestacijskog dijabetesa mellitusa su prekomjerna tjelesna masa ili pretilost, prekomjeran dobitak na težini tijekom trudnoće, zapadnjačka prehrana bogata energijom i siromašna vlaknima, etnicitet, određeni genski polimorfizmi, trudnoća u starijoj životnoj dobi, niska ili visoka porođajna masa djeteta u prethodnoj trudnoći, obiteljska ili osobna anamneza prethodnog gestacijskog dijabetesa mellitusa i druge bolesti kod kojih postoji inzulinska rezistencija kao što je sindrom policističnih jajnika (PCOS, *engl. polycystic ovarian syndrome*). Svaki od ovih rizičnih čimbenika je direktno ili indirektno povezan s oštećenjem funkcije beta stanica gušterače i/ili osjetljivosti na inzulin. Na primjer, prekomjerna tjelesna težina i pretilost povezani su s produženim prekomjernim unosom kalorija koji preopterećuje proizvodnju inzulina u beta stanicama gušterače i signalne puteve inzulina. Čak i neovisno o BMI-u i sveukupnom unosu kalorija, ishrana je povezana s razvojem gestacijskog dijabetesa mellitusa. Prehrana koja obiluje zasićenim masnim kiselinama, rafiniranim šećerima i crvenim i prerađenim mesom povezana je s povišenim rizikom od razvoja gestacijskog dijabetesa mellitusa, dok je prehrana bogata vlaknima, mikronutrijentima i polinezasićenim masnim kiselinama povezana sa smanjenim rizikom od razvoja gestacijskog dijabetesa mellitusa. Zasićene masne kiseline direktno interferiraju sa signalnim putevima inzulina te mogu potaknuti upalu i endotelnu disfunkciju, što su patogeni čimbenici u gestacijskom dijabetesu mellitusu. S druge strane, n-3 polinezasićene masne kiseline, uključujući one dobivene iz ribe i morskih

plodova imaju protuupalno djelovanje. Povezanost između mesnih prerađevina i razvoja gestacijskog dijabetesa mellitusa je snažna čak i nakon reguliranja masnih kiselina, kolesterola, hem željeza i udjela bjelančevina kao sastavnih dijelova takve prehrane namjernice. Smatra se da bi nusproizvodi povezani s preradom mesa mogli biti odgovorni za razvoj gestacijskog dijabetesa mellitusa. Ti nusproizvodi uključuju nitrate koji su česti konzervansi u prerađenom mesu ili završne proizvode glikozilacije koji su oboje povezani s oštećenjem beta stanica gušterače. Zanimljivo je da je prehrana bogata bjelančevinama povezana s razvojem gestacijskog dijabetesa mellitusa, čak i neovisno o konzumaciji mesa. Jedna od teorija koja podupire ovakvu povezanost je uloga aminokiselina kao supstrata u jetrenoj proizvodnji glukoze. Obrnuta povezanost između unosa vlakana kroz prehranu i razvoja gestacijskog dijabetesa mellitusa može biti posljedica smanjenog apetita ili usporene apsorpcije glukoze što smanjuje aktivnost beta stanica gušterače i signalnih puteva inzulina. Niska i visoka porođajna masa djeteta su vjerojatni rizični čimbenici za razvoj gestacijskog dijabetesa mellitusa zbog njihove povezanosti s inzulinskom rezistencijom. Niska porođajna masa često je rezultat pothranjenosti u maternici, bilo kao posljedica pothranjenosti majke ili insuficijencije posteljice. Vjeruje se da fetus nadoknađuje pothranjenost u maternici epigenetski mijenjajući ekspresiju gena koji su uključeni u pohranu masti, iskorištavanje energije i regulaciju apetita. Neusklađenost između nutritivnog statusa u maternici i nutritivnog statusa nakon rođenja može pridonijeti razvoju pretilosti i metaboličkog sindroma. S druge strane, prekomjerna uhranjenost u maternici, do koje može doći tijekom gestacijskog dijabetesa mellitusa, može završiti prekomjernim fetalnim rastom (20). Etničke varijacije u prevalenciji gestacijskog dijabetesa mellitusa ukazuju na razlike u kapacitetu beta stanica gušterače da nadvladaju inzulinsku rezistenciju. Populacija južne Azije ima, općenito,

manju masu beta stanica gušterače što pridonosi relativnom manjku inzulina, podupirući njihovu višu incidenciju gestacijskog dijabetesa mellitusa (21).

#### 4.2.3. Patofiziologija gestacijskoga dijabetesa mellitusa

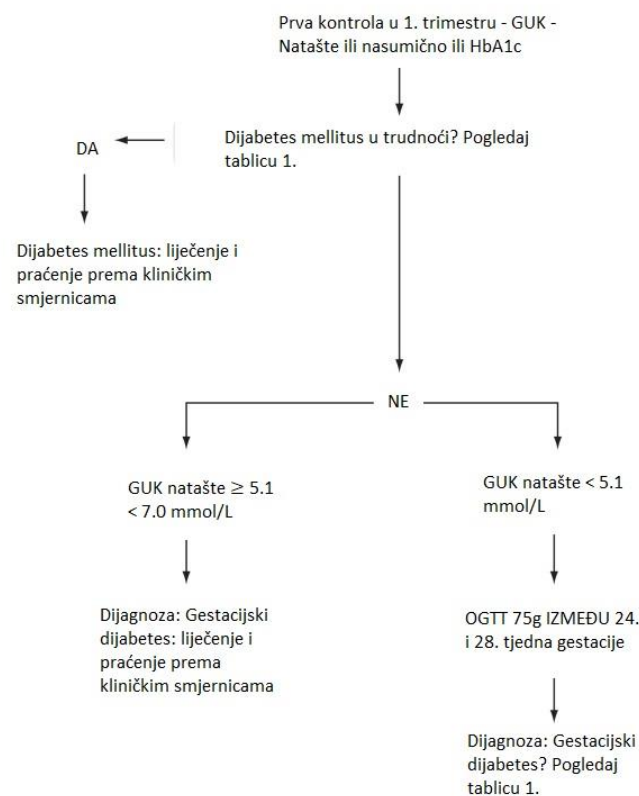
Inzulinska rezistencija i relativna disfunkcija beta stanica gušterače, centralna su obilježja gestacijskog dijabetesa mellitusa. Normalna fiziologija trudnoće uključuje postupni rast inzulinske rezistencije na ciljnim tkivima, kao što su jetra, adipozno tkivo i mišići. Ona imaju snižen odgovor na normalne koncentracije cirkulirajućeg inzulina. Razvoj inzulinske rezistencije na subkliničkoj razini je ključ u razvoju gestacijskog dijabetesa mellitusa. Žene s većom inzulinskom rezistencijom, odnosno s višim razinama inzulina u serumu, u prvom tromjesečju trudnoće, imaju povećan rizik od razvoja gestacijskog dijabetesa mellitusa s navršenih 28 tjedana trudnoće. Pad u senzitivnosti na inzulin posredovan je sa smanjenjem učinkovitosti djelovanja inzulina na inzulinski receptor. To se pripisuje povećanim koncentracijama antiinzulinskih hormona: progesterona, kortizola, prolaktina i HPL-a. Iako je dokazano da ovi hormoni imaju ključnu ulogu u razvoju inzulinske rezistencije tijekom trudnoće, promjene u njihovoj koncentraciji direktno ne koleriraju s povećanjem inzulinske rezistencije. Svi ovi procesi trudnoću čine dijabetogenim stanjem (21). Eksperimentalno je dokazano da od gestacijskog dijabetesa mellitusa obolijevaju žene koje imaju disfunkcionalni metabolizam glukoze i prije koncepcije. Tijekom trudnoće, pod hiperglikemijskim preopterećenjem i povišenim zahtjevom beta stanica gušterače da kompenziraju unos glukoze, endogeni inzulini postaju nedostatan radi povišene inzulinske rezistencije. Stoga je onemogućen ulazak glukoze u stanice perifernih poprečnoprugastih mišića i u adipozno tkivo. Takvo stanje naknadno dovodi do hiperglikemije i hiperinzulinemije koji mogu rezultirati kratkoročnim metaboličkim komplikacijama poput fetalnog prekomjernog rasta ili makrosomije te dugoročnim komplikacija poput pretilosti i

dijabetesa mellitusa tip 2 (22). Senzitivnost na inzulin smanjuje se za 56% tijekom prvih 34 do 36 tjedana gestacije. Važno je istaknuti da se otprilike 39% sveukupnog pada u senzitivnosti na inzulin dogodi u prvih 12 do 13 tjedana gestacije. Ovaj pad u senzitivnosti na inzulin uzrokuje porast izlučivanja inzulina od tri do tri i pol puta tijekom trudnoće (22). Progesteron od svih hormona najviše utječe na porast inzulinske rezistencije, dok estrogen djeluje protektivno. Budući da estrogen receptor alfa ima važnu ulogu u metabolizmu ugljikohidrata i lipida, njegova smanjena ekspresija u potkožnom masnom tkivu pacijentica s gestacijskim dijabetesom mellitusom pridonosi razvoju inzulinske rezistencije. Progesteron dodatno pogoršava uobičajenu prilagodbu pričuva inzulina u beta stanicama gušterače tijekom trudnoće što pogoduje razvoju dijabetesa. Također, kod žena s gestacijskim dijabetesom mellitusom pronađene su značajno veće razine kortizola u serumu. U poprečnoprugastim mišićima glukokortikoidi induciraju inzulinsku rezistenciju smanjujući transkripciju receptora za inzulin 1 (IRS-1, engl. *Insulin receptor substrate 1*) i istodobno povećavajući transkripciju protein-tirozin fosfataze tip-1B i p38 mitogenom aktivirane protein-kinaze koji djeluju suprotno djelovanju inzulina. HPL ima, dvostruko, dijabetogeno i antidijabetogeno djelovanje. Djeluje preko receptora za prolaktin na majčine beta stanice gušterače čime posreduje u povećanju mase beta stanica i njihove funkcije, odgovarajući na povišene metaboličke potrebe u trudnoći. S druge strane, uzrokuje značajnu inzulinsku rezistenciju smanjujući fosforilaciju IRS-1. Povišenje razina slobodnih masnih kiselina povezano s HPL-om dodatno nepovoljno djeluje na inzulinom posredovan ulaz glukoze u stanicu. Stoga se za HPL smatra da je jedan od glavnih fizioloških antagonista inzulinu tijekom trudnoće (22).



## 5. Dijagnostika i praćenje dijabetesa mellitusa u trudnoći

Općenito, dijagnoza dijabetesa temelji se na razinama GUK natašte iznad 7.0 mmol/L, nasumičnim testiranjem razine GUK sa simptomima iznad 11.1 mmol/L ili abnormalnim rezultatima OGTT-a. U odsustvu simptoma, abnormalna glikemija mora biti prisutna u dva različita testiranja. Dijagnoza dijabetesa također se može postaviti na temelju HbA1c, ukoliko su mu vrijednosti iznad 6.5% (13). U trudnoći se, prema novim smjernicama, dijagnoza gestacijskog dijabetesa mellitusa postavlja, ako je GUK natašte u prvom tromjesečju 5.1-7.0 mmol/L. Ukoliko je GUK natašte <5.1 mmol/L, ali postoje anamnestički pokazatelji koji upućuju na to da bi se bolest mogla razviti, pacijentica se upućuje na OGTT. (Slika 1.)



Slika 1. Strategija za dijagnozu gestacijskog dijabetesa i dijabetesa mellitusa u trudnoći (23).

OGTT je test u kojem se oralno aplicira 75g glukoze otopljene u vodi. GUK se određuje natašte, 60 minuta nakon aplikacije glukoze i 120 minuta nakon aplikacije glukoze. Provodi se između 24. i 28. tjedna trudnoće. Na OGTT-u se dijagnoza gestacijskog dijabetesa postavlja u slučaju razina GUK natašte 5.1-6.9 mmol/L, nakon 60 minuta > 10.0 mmol/L te nakon 120 minuta 8.5-11 mmol/L. Razine iznad 6.9 mmol/L, odnosno 11.0 mmol/L interpretiraju se kao postojanje dijabetesa mellitusa u trudnoći (Tablica 1.) (24).

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za postavljanje gestacijskog dijabetesa i dijabetesa mellitusa u trudnoći (23).

Gestacijski dijabetes mellitus	
	Vrijednosti glukoze u plazmi (mmol/L)
Natašte	≥ 5.1
75g OGTT nakon 60 minuta	≥ 10.0
75g OGTT nakon 120 minuta	≥ 8.5
Dijabetes mellitus u trudnoći	
Mjera glikemije	Dijagnostički kriterij
Glukoza natašte	≥ 7.0 mmol/L
HbA1c	≥ 6.5%
Nasumična GUK	≥ 11.1 mmol/L

Na početku ovi kriteriji su primljeni sa sumnjom i neodobravanjem u medicinskoj zajednici jer su znatno povećavali broj trudnoća opisanih kao trudnoće komplicirane s

gestacijskim dijabetesom mellitusom. S vremenom su postepeno prihvaćene od većine opstetričkih društava diljem svijeta uključujući Svjetsku zdravstvenu organizaciju (WHO, *engl. World health organization*), Međunarodnu federaciju ginekologa i opstetričara (FIGO, *engl. International Federation of Gynecology and Obstetrics*) i mnoge druge. U današnje vrijeme najčešće su korišteni dijagnostički kriteriji za gestacijski dijabetes mellitus. Unatoč nekoliko objavljenih radova, modalitet probira za gestacijski dijabetes mellitus još uvijek ostaje nedogovoren. Postavlja se pitanje treba li provoditi selektivni probir kod žena s povišenim rizikom ili univerzalni probir za sve žene. Smjernice većine objavljenih relevantnih studija podupiru univerzalni probir i takav modalitet je preporučen od većine opstetričkih društava i dominantno je korišten u kliničkoj praksi (25).

## 6. Utjecaj dijabetesa mellitusa na razvoj fetusa i majku

### 6.1. Utjecaj hiperglikemije majke na rast fetusa

Majčina hiperglikemija dovodi do fetalne hiperglikemije koja stimulira beta stanice fetalne gušterače na veću proizvodnju inzulina, koja će dovesti do hipertrofije i hiperplazije. S obzirom na to da posteljica ne dopušta prelazak inzulina od fetusa majci, velika se količina majčine glukoze metabolizira u fetusu dovodeći do prekomjernog rasta fetusa, povećane lipogeneze, visceromegalije i tipičnoga kušingoidnog izgleda novorođenčeta. Porođajna masa novorođenčeta važna je u dijagnozi poremećaja metabolizma ugljikohidrata jer je makrosomija obično prvi znak majčinog dijabetesa. Treba evidentirati novorođenčad težu od 90. centile ili makrosomnu novorođenčad čija je porođajna masa definirana kao 4000 g ili veća (26). Selektivna organomegalija rezultat je hipertrofije tkiva osjetljivih na inzulin. Hiperplastični su potkožno tkivo, jetra, pluća, slezena, nadbubrežne žlijezde, skeletna miškulatura, timus i pankreas. Potrebno je svega nekoliko tjedana hiperinzulinemijskog stanja za razvoj fetalne makrosomije. Zbog organomegalije novorođenče nije samo veliko, nego ima i disproporcionalno veliki trup u odnosu na mjere glavice. Makrosomno novorođenče ima šira ramena i veći promjer udova, smanjen omjer opsega glavice i širine ramena, veće vrijednosti kožnog nabora i veću proporciju masti u ukupnoj masi. Učestalost neonatalnih komplikacija je češća kod makrosomne novorođenčadi, a još su češće u skupini asimetrične metaboličke makrosomije u odnosu na simetričnu konstitucijsku makrosomiju. Organomegalija se definira kao jetra 180% veća od kontrola, srce 170%, nadbubrežna žlijezda 160%, timus 140%, bubreg 110% te slezena i bubreg 130%. Ona se najvećim dijelom temelji na hiperplaziji, a ne na hipertrofiji. Kod hiperplazije omjer proteina, RNA, DNA na masu jetre nije promijenjen kao ni omjer proteina i DNA.

Količina masti je nešto veća, ali ne znatno, dok veća količina glikogena čini samo 1.5% porasta ukupne mase jetre odnosno mišića (27).

## 6.2. Komplikacije i neželjeni ishodi dijabetesa u trudnoći za majku

Trudnice s pregestacijskim dijabetesom mellitusom imaju rizik od razvoja dijabetičke ketoacidoze te ih je, stoga, potrebno educirati o prevenciji ketoacidoze, odgovarajućoj prehrani i inzulinskoj terapiji. Najčešći simptomi koji moraju probuditi sumnju na razvoj ketoacidoze su vrtoglavica, povraćanje, abdominalni bolovi, povišena tjelesna temperatura ili inapetencija. Trudnice same mogu odrediti ketone i, ako je nalaz pozitivan, moraju se hitno uputiti liječniku. Dijabetička ketoacidoza u trudnoći liječi se korekcijom volumena, inzulinskom infuzijom, korekcijom elektrolita, liječenjem uzroka i potrebno je kontinuirano pratiti fetus (28). Infekcija je, s oko 35% svih epizoda, općenito najčešći uzrok dijabetičke ketoacidoze. Posebice infekcija mokraćnih puteva, influenza i pneumonija. U trudnica, prema istraživanjima Montora i sur., infekcija je precipitirala tek 20% dijabetičke ketoacidoze, a prekid primjene inzulina čak 40%, dok 30% trudnica prethodno nije imalo dijagnosticiran dijabetes. Povraćanje i dehidracija te nedijagnosticirana trudnoća također su precipitirajući čimbenici. Opisano je da je nesuradljivost uzrokom dijabetičke ketoacidoze kod trudnica u 17% slučajeva (29).

Kod trudnica koje boluju od dijabetesa moguć je i razvoj hipoglikemije, najčešće kao posljedica izostanka uzimanja ili zakašnjelog uzimanja hrane nakon danog inzulina. Klasični znakovi hipoglikemije su nervoza, vrtoglavica, palpitacije, tremor, znojenje, osjećaj topline, konfuzno stanje, glavobolja, glad i slabost. Važno je da trudnica zna prepoznati hipoglikemiju, samokontrola glikemije, da sa sobom nosi glukozu i identifikacijski list da boluje od dijabetesa (30).

Dijabetička nefropatija, kao i kardiovaskularne bolesti nastale kao posljedica dijabetesa, glavni su uzrok smrti koji proizlazi iz dijabetesa i vodeći uzrok kronične bubrežne insuficijencije. Pojava dijabetičke nefropatije utječe na ishod trudnoće. Češće su kongenitalne malformacije, intrauterini zastoje rasta, mrtvorodenje djeteta i prijevremeni porođaj (30).

Kontrola glikemije, također, smanjuje rizik od pojave preeklampsije. Između 1992. i 2001. godine, promatrane su 472 nasumične trudnoće kod žena s gestacijskim dijabetesom mellitusom. Kontrola glikemije određena je s razinom HbA1c u trenutku dijagnoze. Preeklampsija se definira kao krvni tlak  $>140/90$  mm Hg u kombinaciji s albuminurijom  $>0.3$  g/L. Pojava preeklampsije je također promatrana kod nasumičnih 324 trudnih žena koje su bile kontrolna grupa. Preeklampsija se razvila kod 14.4% trudnih žena s gestacijskim dijabetesom mellitusom i kod 4.3% žena u kontrolnoj grupi. GUK natašte i postprandijalna glukoza prepoznati su kao značajni prediktori za preeklampsiju. Vjerojatnost za preeklampsiju povećava se za faktor 1.2 za svaki porast od 1 mmol/L od inicijalne razine GUK natašte i postprandijalne GUK, a smanjuje se za faktor 0.8 za svako smanjenje istih parametara tijekom trudnoće (31).

Potvrđena je i povezanost između pojave infekcija kod majke tijekom i nakon trudnoće i loše metaboličke kontrole glukoze. Dijabetičke trudnice imaju mnogo češće urogenitalne i respiratorne infekcije, a mnogo su češće i infekcije rane i puerperalni endometritis. Signifikantna bakteriurija može se detektirati i u do 40% dijabetičkih trudnica, dok se pijelonefritis može očekivati kod njih 4%, za razliku od nedijabetičke populacije gdje je oboljenje 1% (32).

### 6.3. Komplikacije i neželjeni ishodi dijabetesa u trudnoći za fetus

Kod žena s dijabetesom mellitusom u trudnoći postoji povećana vjerojatnost prijevremenog prsnuća plodovih ovoja i indukcije trudova, a posljedično i samog prijevremenog porođaja. Čak i kada se poduzmu sve preventivne mjere do početka porođaja, novorođenčad je i dalje pod rizikom od razvoja komplikacija povezanih s prijevremenim porođajem, a one uključuju teškoće u disanju i hranjenju, infekcije, žuticu, prijem u jedinicu intenzivnog liječenja i povišenu stopu perinatalne smrtnosti. Jedna od najozbiljnijih komplikacija vaginalnog porođaja makrosomne novorođenčadi je distocija ramena koja može voditi i prema težim traumama tijekom porođaja. Novorođenčad s porođajnom masom od 4500 grama ili više imaju šest puta veći rizik od traume tijekom porođaja, a rizik od ozljede brahijalnog pleksusa je otprilike 20 puta viši kada je porođajna masa iznad 4500 grama. Jedan od najčešćih metaboličkih poremećaja novorođenčeta čijoj majci je dijagnosticiran gestacijski dijabetes mellitus je hipoglikemija. Ona je posljedica hiperinzulinemije fetusa kao odgovor na majčinu hiperglikemiju tijekom trudnoće. Hipoglikemija može dovesti do puno ozbiljnijih komplikacija kao što su teški poremećaji središnjeg živčanog i kardiopulmonalnog sustava. Dugoročna hipoglikemija može dovesti do neurološkog oštećenja koje rezultira mentalnom retardacijom, opetovanom pojavom epileptičkih napadaja, zaostatom u mentalnom rastu i razvoju te poremećajima ličnosti. Čimbenici koji idu u prilog pojavi žutice kod novorođenčeta su preuranjeni porod, neispravna jetrena konjugacija bilirubina i povišena enterohepatička cirkulacija bilirubina radi loše prehrane. U makrosomiji, novorođenčad ima povećanu potrebu za kisikom što uzrokuje povećanu eritropoezu i, konačno, policitemiju. Stoga, tijekom raspada eritrocita može doći do pojave novorođenačke žutice (33).

Zabilježena je povećana učestalost kongenitalnih malformacija kod trudnica kod kojih je postojala hiperglikemija u prvom tromjesečju trudnoće. Takva učestalost

doseže i do 8%, ukoliko u prvih 8 tjedana trudnoće nije održavana odgovarajuća glikemija. To je 3 do 4 puta veća učestalost u odnosu na nedijabetičke trudnice. Najčešće su malformacije srca i krvnih žila i središnjeg živčanog sustava, koje su često letalne. Čimbenici rizika za nastanak kongenitalnih malformacija su nikakva ili loša prekonceptijska obrada i hiperglikemija u prvih 8 tjedana trudnoće. Dijabetička embriopatija koja uključuje kongenitalne malformacije i spontane pobačaje nastaje zbog poremećaja metabolizma u prvih 8 tjedana trudnoće. Patofiziologija poremećaja određena je povišenim vrijednostima glukoze i beta hidroksibutirata koji imaju nepovoljan utjecaj na fetalnu embriogenezu. Nadalje, povišene razine GUK dovode do nakupljanja sorbitola što dovodi do sniženja koncentracije arahidonske kiseline, prostaglandina i mioinozitola te do povišenja razine slobodnih radikala u embriju. Sve navedene promjene mogu dovesti do poremećaja embrionalnog razvoja. Također postoji visok rizik za razvoj defekata neuralne cijevi. Oni obuhvaćaju ageneziju sakruma, fokomeliju, ageneziju lumbosakralne kralježnice i sirenomeliju s fuzijom donjih udova, uz genitourinarne i gastrointestinalne malformacije, koja je patognomonična za dijabetes (34).

Mnoge studije upućuju na to da je jedan od uzroka pretilosti u djetinjstvu upravo gestacijski dijabetes mellitus. Djeca žena s pregestacijskim dijabetesom i gestacijskim dijabetesom mellitusom teža su u odnosu na gestacijsku dob nakon porođaja, kao i s navršenih pet godina života u odnosu na djecu žena s predijabetesom ili žena koje ne boluju od dijabetesa. Studija o istraživanju perinatalnih ishoda kod djece (EPOCH, engl. *Exploring Perinatal Outcomes among Children*) otkrila je da je izloženost majčinom gestacijskom dijabetesu mellitusu povezana s većim BMI-om, širim opsegom struka, s više visceralnog i potkožnog masnog tkiva i sa središnjom distribucijom debljine kod multietničke djece starosti između 6 i 13 godina. Također,



djeca izložena majčinom gestacijskom dijabetesu mellitusu in utero, imala su veći porast BMI-a između 27 mjeseci i 13 godina starosti, uključujući i višu brzinu rasta BMI-a koja je počela između 10 i 13 godina starosti. Ova otkrića upućuju na to da dugoročne posljedice gestacijskog dijabetesa mellitusa nisu uvijek primjetne u ranom djetinjstvu, nego se pojavljuju tijekom puberteta kao vrlo osjetljivog razdoblja za razvoj pretilosti. Djeca majki dijabetičarki su, također, podložna razvoju metaboličkog sindroma, kao i povišenim vrijednostima krvnog tlaka, hiperglikemiji, pretilosti, visokim razinama kolesterola. Sva takva stanja zajedno djeluju kao rizični čimbenici za razvoj bolesti srca, moždanog udara i dijabetesa (33).

## 7. Liječenje i praćenje dijabetesa u trudnoći

### 7.1. Prekonceptijsko savjetovanje

Sve žene reproduktivne dobi s dijabetesom moraju biti informirane o važnosti postizanja i održavanja euglikemije prije i tijekom trudnoće. Razne studije pokazuju povišen rizik od dijabetičke embriopatije, a pogotovo anencefalije, mikrocefalije, kongenitalne bolesti srca i anomalije bubrega koje su direktno proporcionalne povišenim vrijednostima HbA1c u prvih 10 tjedana trudnoće. Iako studije nisu dosljedne o povezanosti vrijednosti HbA1c i ostalih loših pokazatelja trudnoće, količina i dosljednost podataka uvjerljivo podržava prijedlog da se glikemija optimizira prije koncepcije, s obzirom da se organogeneza primarno događa između 5. i 8. tjedna gestacije. HbA1c < 6.5 mmol/L povezan je s najmanjim rizikom od kongenitalnih anomalija (35). Da bi se smanjile komplikacije, i za majku i za dijete, navedene u prethodnom poglavlju, potrebno je napraviti prekonceptijsku obradu. Ona uključuje obradu kardiovaskularnog i renalnog sustava, pregled očne pozadine, mjerenje krvnog tlaka, određivanje proteina u 24-satnom urinu, klirens kreatinina, obradu funkcije štitnjače, treba dati antihipertenzivni lijek ako hipertenzija perzistira, učiniti dnevni profil glukoze i postići vrijednosti GUK natašte < 5 mmol/L i nakon jela < 7 mmol/L, vrijednosti HbA1c moraju biti u granicama normale < 7%. Potrebno je učiniti i ginekološku obradu koja uključuje klinički i ultrazvučni pregled, određivanje stupanja čistoće vaginalnog iscjetka, citološki pregled VCE-razmaza i cervikalne briseve za mikrobiološku obradu. Treba započeti uzimanje folne kiseline 400 µg na dan kako bi se smanjio rizik nastanka defekta neuralne cijevi. Pacijentici treba objasniti cilj prekonceptijske obrade kako bi ju se pridobilo za potpunu suradnju tijekom trudnoće. Ako se želi postići dobar ishod trudnoće, odnosno rađanje zdravog djeteta, potreban je agresivan pristup u postizanju

normoglikemije prije začeća. Adekvatnom prehranom i intenziviranom inzulinskom terapijom postići će se željena normoglikemija (36).

## 7.2. Ciljne vrijednosti glukoze

Srednja vrijednost glukoze od 8 mmol/L u trećem tromjesečju dovodi do visokog perinatalnog mortaliteta od 23.6%, dok srednja vrijednost glukoze manja od 5 mmol/L smanjuje perinatalni mortalitet na samo 3.8% (37). Stoga su ciljne vrijednosti glukoze kod žena s gestacijskim ili pregestacijskim dijabetesom definirane kao GUK natašte  $\leq 5.3$  mmol/L, OGTT 75g nakon 60 minuta  $\leq 7.8$  mmol/L i OGTT 75g nakon 120 minuta  $\leq 6.7$  mmol/L. Ove vrijednosti dogovorene su i preporučene od većine međunarodnih društava, iako nisu utemeljene na jakim dokazima, nego na dijagnostičkim pragovima i uobičajenim vrijednostima glukoze tijekom fiziološke trudnoće. S uvođenjem kontinuiranog praćenja glukoze, istraživanja daju do znanja, da zajedno s vrijednostima glukoze i varijabilnost glukoze igra važnu ulogu u patogenezi dijabetesa u trudnoći i nepovoljnih perinatalnih ishoda te također mora biti razmotrena u evaluaciji glikemije (25).

## 7.3. Promjena životnih navika

Medicinska nutritivna terapija je kamen temeljac terapije za sve žene s gestacijskim ili pregestacijskim dijabetesom. Otprilike 80 do 90% žena mogu dostići ciljne vrijednosti glikemije samo s medicinskom nutritivnom terapijom. Intervencijama u životni stil pripisane su višestruke koristi, uključujući smanjeni rizik od makrosomije, smanjeni neonatalni adipozitet i povišenu vjerojatnost da se dostigne ciljana porođajna težina djeteta. Općenito, žene se savjetuju da jedu tri mala do srednje velika obroka i dva do tri međuobroka koja se temelje na ugljikohidratima iz cjelovitih žitarica, proteinima i nezasićenim mastima. Iz razloga što se intolerancija na ugljikohidrate

češće primjećuje kod jutarnjih obroka, žene se savjetuju da jedu manje ugljikohidrata za doručak. Na primjer, 30 g za doručak u usporedbi s 45-60 g za ručak i večeru. Iako su dokazi koji idu u prilog određenoj makronutrijentnoj dijeti oskudni, vidljive su prednosti dijeta s niskim glikemijskim indeksom. Umjerena fizička aktivnost je također preporučena kao dio terapijskog programa. Općenito, žene s dijabetesom savjetuje se da vježbaju 30 minuta srednjim intenzitetom radeći aerobne vježbe, najmanje pet dana u tjednu ili minimalno 150 minuta kroz cijeli tjedan. Te smjernice slične su onima koje se preporučaju svim oboljelima od dijabetesa, a ne samo trudnicama. Iako je evaluacija utjecaja fizičke aktivnosti na glikemiju u dijabetesu u trudnoći oskudna, pokazano je da postoji poboljšanje GUK natašte i postprandijalne glikemije (38). Drugi podatci ukazuju na korisnost redovitog aerobnog vježbanja pri pulsima od 140 do 160 što smanjuje GUK natašte i postprandijalnu glukozu. Pri planiranju vježbe kao oblika terapije u osoba oboljelih od dijabetesa treba biti oprezan kako bi se izbjegla moguća hipoglikemija zbog poboljšanog iskorištavanja glukoze ili brže apsorpcije inzulina zbog bolje prokrvljenosti tkiva koja se postiže aerobnim vježbanjem (39).

#### 7.4. Farmakološka terapija

Kod žena kod kojih intervencija u životni stil ne uspije dovesti do zadovoljavajućih razina glukoze, inzulin je zlatni standard liječenja (25). Trudnice s gestacijskim dijabetesom mellitusom ili preegzistencijalnim dijabetesom mellitusom danas bi se trebale liječiti pojačanim ili intenziviranim načinom primjene inzulina u obliku višekratnih injekcija ili korištenjem inzulinske crpke, čime se pokušava oponašati način lučenja inzulina kako je to provodila beta stanica tijekom svoje normalne funkcije. Intenziviranim načinom primjene, inzulin se daje u dvije doze srednjedugodjelujućeg inzulinskog analoga te tri injekcije ultrakratkodjelujućeg inzulinskog analoga prije obroka. Na taj način pacijentica ne mijenja samostalno dozu bazalnog inzulina, ali

mijenja više puta tijekom dana dozu i vrijeme ultrakratkodjelujućeg inzulinskog analoga ovisno o vremenu uzimanja i veličini planiranog obroka te izmjerene vrijednosti razine glukoze u plazmi neposredno prije obroka (40). Liječenje inzulinom se preporučuje kad je glukoza natašte viša od 6.1 mmol/L ili kad je srednja vrijednost glukoze u dnevnom profilu viša od 7.0 mmol/L ili kad je razina inzulina u plodnoj vodi viša od 20  $\mu$ i.j./L, zatim kada je dokazan ubrzan rast fetusa, placente ili polihidramnij ili, ako je prisutna glikozurija viša od 2.0 mmol/L/24h. Inzulinskom terapijom nestat će majčina postprandijalna hiperglikemija i fetalna hiperglikemija što će prevenirati prekomjerni rast fetusa i smanjiti neonatalne komplikacije (41).

U tri meta analize objavljene u 2017. godini, dvije od njih dokazale su da liječenje metforminom rezultira sličnim stopama novorođenčeta prevelikog za gestacijsku dob, carskog reza i preuranjenog poroda u usporedbi s liječenjem inzulinom. Stoga je metformin predložen kao odgovarajuća alternativa inzulinu kod liječenja takvih pacijentica. Glavne prednosti oralnih hipoglikemika nad inzulinom su manji rizik od hipoglikemije, manja cijena, lakše korištenje i veća suradljivost pacijenta. Također, metformin je potencijalno koristan u prevenciji preeklampsije, smanjuje rizik od neonatalne hipoglikemije, hipertenzije inducirane trudnoćom i prekomjerne tjelesne težine trudnice. Međutim podatci koji se tiču dugoročnih ishoda i praćenja djeteta izloženog metforminu tijekom trudnoće su još uvijek oskudni. Inzulin ne prelazi posteljicu pa se smatra sigurnim, dok metformin spada u kategoriju B lijekova s nedostupnim dugoročnim podacima o sigurnosti prema Američkoj administraciji za hranu i lijekove (FDA, engl. Food and Drug Administration). Takva oskudica podacima na dugoročne posljedice oralnih hipoglikemika je mogući razlog zašto se specijalisti i trudnice ponekad ne odlučuju na korištenje oralnih hipoglikemika za liječenje dijabetesa u trudnoći (25).



## 8. Literatura

1. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2013 Jan 1;36(Supplement\_1):S67–74.
2. Jin Q, Ma RCW. Metabolomics in Diabetes and Diabetic Complications: Insights from Epidemiological Studies. *Cells*. 2021 Oct 21;10(11):2832.
3. Hoogwerf BJ, Sferra J, Donley BG. Diabetes Mellitus—Overview. *Foot Ankle Clin*. 2006 Dec;11(4):703–15.
4. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics & Gynecology*. 2018 Feb;131(2):e49–64.
5. Anastasiou E, Farmakidis G, Gereade A, Goulis DG, Koukkou E, Kourtis A, et al. Clinical practice guidelines on diabetes mellitus and pregnancy: I. Pre-existing type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Hormones*. 2020 Dec 15;19(4):593–600.
6. Škrablin S. Fiziološke promjene u tijelu trudnice – prilagodba na trudnoću. U: Đelmiš J, Orešković S i sur., ur. *Fetalna medicina i opstetricija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 124
7. Lain KY, Catalano PM. Metabolic Changes in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2007 Dec;50(4):938–48.
8. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2000 May;71(5):1256S-1261S.
9. Starčević V. Metabolizam ugljikohidrata lipida i aminokiselina. U: Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž i sur., ur. *Dijabetes u žena*. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. Str. 47.

10. Starčević V. Metabolizam ugljikohidrata lipida i aminokiselina. U: Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž i sur., ur. Dijabetes u žena. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. Str. 47-48.
11. Hadden DR, McLaughlin C. Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009 Apr;14(2):66–71.
12. Starčević V. Metabolizam ugljikohidrata lipida i aminokiselina. U: Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž i sur., ur. Dijabetes u žena. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. Str. 48.
13. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *The Lancet.* 2018 Jun;391(10138):2449–62.
14. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature.* 2010 Apr 29;464(7293):1293–300.
15. Östenson CG. The pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: an overview. *Acta Physiol Scand.* 2001 Mar;171(3):241–7.
16. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 30;21(17):6275.
17. Malaza N, Masete M, Adam S, Dias S, Nyawo T, Pheiffer C. A Systematic Review to Compare Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Pregestational Diabetes and Gestational Diabetes. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Aug 31;19(17):10846.
18. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 2018 Nov;29(11):743–54.



19. Đelmiš J, Pavić M, Mulliqi Kotori V, Pavlić Renar I, Ivanisevic M, Oreskovic S. Prevalence of gestational diabetes mellitus according to IADPSG and NICE criteria. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2016 Dec;135(3):250–4.
20. Plows J, Stanley J, Baker P, Reynolds C, Vickers M. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 26;19(11):3342.
21. Pathophysiology Underpinning Gestational Diabetes Mellitus and the Role of Biomarkers for its Prediction. *EMJ Diabetes*. 2020 May 25;
22. Sharma AK, Singh S, Singh H, Mahajan D, Kolli P, Mandadapu G, et al. Deep Insight of the Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Cells*. 2022 Aug 28;11(17):2672.
23. Vucic Lovrencic M, Honovic L, Kralik S, Matica J, Prasek M, Pape-Medvidovic E, et al. Redefinition of gestational diabetes mellitus: implications for laboratory practice in Croatia. *Biochem Med (Zagreb)*. 2013;7–11.
24. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2010 Mar 1;33(3):676–82.
25. Vince K, Perković P, Matijević R. What is known and what remains unresolved regarding gestational diabetes mellitus (GDM). *J Perinat Med*. 2020 Oct 25;48(8):757–63.
26. Đelmiš J. Dijabetes i trudnoća. U: Đelmiš J, Orešković S i sur., ur. *Fetalna medicina i opstetricija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 413-414.
27. Šanjug J. Fetalni rast. U: Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž i sur., ur. *Dijabetes u žena*. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. Str. 293.

28. Đelmiš J. Dijabetes i trudnoća. U: Đelmiš J, Orešković S i sur., ur. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 406-407.
29. Božikov V. Dijabetična ketoacidoza u trudnoći U: Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž i sur., ur. Dijabetes u žena. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. Str. 316-317.
30. Đelmiš J. Dijabetes i trudnoća. U: Đelmiš J, Orešković S i sur., ur. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 407.
31. Starčević V, Djelmis J. [Glycemic control and the risk of preeclampsia in women with gestational diabetes mellitus]. Acta Med Croatica. 2004;58(5):367–71.
32. Đelmiš J. Dijabetes i trudnoća. U: Đelmiš J, Orešković S i sur., ur. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 409.
33. KC K, Shakya S, Zhang H. Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review. Ann Nutr Metab. 2015;66(Suppl. 2):14–20.
34. Đelmiš J. Dijabetes i trudnoća. U: Đelmiš J, Orešković S i sur., ur. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 410.
35. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Diabetes Care. 2020 Jan 1;43(Supplement\_1):S183–92.
36. Đelmiš J. Prekonceptijska obrada bolesnica sa šećernom bolešću U: Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž i sur., ur. Dijabetes u žena. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. Str. 196.
37. Đelmiš J. Kontrola glikemije u dijabetičnih trudnica. U: Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž i sur., ur. Dijabetes u žena. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. Str. 219.

38. Szmulowicz ED, Josefson JL, Metzger BE. Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019 Sep;48(3):479–93.
39. Đelmiš J. Kontrola glikemije u dijabetičnih trudnica. U: Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž i sur., ur. *Dijabetes u žena.* Zagreb: Medicinska naklada; 2009. Str. 233.
40. Metelko Ž. Liječenje inzulinom žena sa šećernom bolešću U: Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž i sur., ur. *Dijabetes u žena.* Zagreb: Medicinska naklada; 2009. Str. 82-83.
41. Đelmiš J. Gestacijski dijabetes. U: Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž i sur., ur. *Dijabetes u žena.* Zagreb: Medicinska naklada; 2009. Str. 329.

## 9. Zahvale

Na kraju ovog preglednog rada, želio bih zahvaliti svima koji su mi bili podrška u dosadašnjem školovanju. Zahvaljujem mom mentoru doc. dr. sc. Vito Starčević na ukazanom povjerenju, uz čije sam smjernice uspio napisati ovaj rad. Također zahvaljujem svojim roditeljima i obitelji koji su mi bili potpora u svakom smislu i na koje sam se uvijek mogao osloniti. Zahvaljujem i svojim kolegicama i kolegama s fakulteta koji su mi tijekom ovog višegodišnjeg školovanja postali pravi prijatelji, društvu iz Studentskog doma Stjepan Radić s kojima sam živio tijekom svog studija u Zagrebu te prijateljima iz Varaždina.

## **10. Životopis**

Rođen sam 21. 12. 1998. godine u Varaždinu. Pohađao sam VI. osnovnu školu u Varaždinu od 2005. do 2013. godine. Nakon toga sam upisao I. gimnaziju Varaždin 2013. i 2017. završio sam opći smjer. Iste godine upisao sam Medicinski fakultet u Zagrebu.