

Karakteristike novorođenčadi dijabetičnih majki rođene u Klinici za ženske bolesti i porode 2018. godine

Trtanj, Lucija Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:105:127878>

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

Lucija Ana Trtanj

**Karakteristike novorođenčadi dijabetičnih
majki rođene u Klinici za ženske bolesti i
porode 2018. godine**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za neonatologiju Klinike za ženske bolesti i porode
Kliničko bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Emilje Juretić i predan je na
ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

GDM – gestacijski dijabetes melitus

DM1- dijabetes melitus tip 1

DM2 – dijabetes melitus tip 2

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

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

hCG – humani korionski gonadotropin (engl. *human chorionic gonadotropin*)

MODY – adultni dijabetes mladih (engl. *Maturity-Onset Diabetes of the Young*)

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

LGA – novorođenče veliko za gestacijsku dob, hipertrofično (engl. *Large for Gestational Age*)

SGA – novorođenče maleno za gestacijsku dob, hipotrofično (engl. *Small for Gestational Age*)

IUGR – intrauterini zastoj u rastu (engl. *intrauterine growth restriction*)

GIT – gastrointestinalni trakt

RDS – sindrom respiratornog distresa (engl. *Respiratory Distress Syndrome*)

SADRŽAJ

SADRŽAJ	
SAŽETAK.....	
SUMMARY	
1. UVOD.....	1
1.1. <i>Epidemiologija DM u općoj i trudničkoj populaciji.....</i>	1
1.2. <i>Dijagnoza gestacijskog dijabetes melitusa.....</i>	2
1.3. <i>Prenatalna skrb i terapija trudnica sa šećernom bolesti tijekom trudnoće</i>	5
1.4. <i>Fiziološke metaboličke promjene u trudnoći i patogeneza GDM</i>	6
1.5. <i>Patogeneza dijabetičke fetopatije i embriopatije</i>	8
1.6. <i>Usporedba ishoda trudnoće s obzirom na tip šećerne bolesti tijekom trudnoće.....</i>	12
2. CILJEVI RADA.....	14
3. ISPITANICI I METODE.....	15
4. REZULTATI.....	18
5. RASPRAVA	36
6. ZAKLJUČAK	44
7. ZAHVALE.....	45
8. LITERATURA	46
9. PRILOZI	55
9.1. <i>Popis tablica.....</i>	55
9.2. <i>Popis slika.....</i>	57
10. ŽIVOTOPIS	58

SAŽETAK

KARAKTERISTIKE NOVOROĐENČADI DIJABETIČNIH MAJKI ROĐENE U KLINICI ZA ŽENSKÉ BOLESTI I PORODE 2018. GODINE

Lucija Ana Trtanj

Sveučilište u Zagrebu

Medicinski fakultet

Šećerna bolest rastući je problem u svijetu, a kao komplikacija trudnoće znači povećan rizik za majku i plod, pogotovo u slučaju loše regulacije majčine hiperglikemije. Tijekom trudnoće razlikujemo predkonceptijsku šećernu bolest (tip 1, 2 i ostali, manje zastupljeni tipovi) te gestacijski dijabetes melitus (GDM). Ovisno o razdoblju trudnoće u kojem je prisutna majčina hiperglikemija, ona utječe na plodnost, stopu spontanijh pobačaja i malformacija (dijabetička embriopatija), ali i zbog fetalne hiperglikemije i hiperinzulinemije uzrokuje tzv. dijabetičku fetopatiju (makrosomija, hipoglikemija, žutica, veća stopa sindroma respiratornog distresa i ostalo). Uz to, šećerna bolest utječe na nedonošenost, te stopu poremećaja stava i položaja, distocije ramena i perinatalne asfiksije. Cilj ovog rada je prikazati ishod trudnoća majki oboljelih od šećerne bolesti s obzirom na njen tip, uz osvrt na gestacijsku dob kod poroda, rodnu masu i rane neonatalne komplikacije. Podatci su temeljeni na retrospektivnoj opservacijskoj studiji na 663 poroda i 687 novorođenčadi u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb tijekom 2018. godine. Kao rezultat istraživanja dobiveno je prosječno trajanje trudnoće od 38 tjedana i 5 dana i prosječna rodna masa od 3437,78 g, uz veći udio prijevremenih poroda (28,87%) i carskih rezova (42,84%) nego u općoj populaciji. Udio novorođenčadi velike za gestacijsku dob bio je 14,85%. Evidentirane se malformacije kardiovaskularnog, urogenitalnog i gastrointestinalnog sustava u malom broju, a od postnatalnih komplikacija najčešće se pojavljivala neonatalna žutica (3,2%). Relativno niska zastupljenost komplikacija, a pogotovo niski udio trudnoća kompliciranih GDM u broju pojedinih neonatalnih ishoda, govori o važnosti dobre prenatalne skrbi za trudnice oboljele od šećerne bolesti.

Ključne riječi: predkonceptijska šećerna bolest, gestacijski dijabetes melitus, novorođenče dijabetične majke

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF NEONATES BORN TO DIABETIC MOTHERS AT THE UNIVERSITY HOSPITAL CENTER ZAGREB DEPARTMENT OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS IN 2018

Lucija Ana Trtanj

University of Zagreb

School of Medicine

Diabetes mellitus is a growing worldwide issue, and in pregnancy implies an increased maternal and fetal risk, especially in instances of poorly regulated maternal hyperglycaemia. Diabetes in pregnancy is understood as either pregestational diabetes (type 1, 2 i and others, less frequent varieties) and gestational diabetes mellitus (GDM). Depending on the timing of maternal hyperglycaemia, it may affect fertility, miscarriage and malformation rate (diabetic embryopathy), as well as cause so-called diabetic fetopathy by way of fetal hyperglycaemia and hyperinsulinaemia (macrosomia, hypoglycaemia, jaundice, a higher incidence of neonatal respiratory distress syndrome et cetera). In addition, diabetes mellitus has an effect on prematurity rate and the occurrence of abnormal fetal presentation and position, shoulder dystocia and perinatal asphyxia. The aim of this paper is to show the outcomes of diabetic pregnancies in relation to type of diabetes, with special consideration to gestational age, birth weight and early neonatal complications. The data is based on a retrospective observational study of 663 deliveries and 687 neonates at the Department of Gynecology and Obstetrics at the University Hospital Centre Zagreb in 2018. The average gestational age was 38 weeks and 5 days, the average birth weight 3437,78 g, with a higher percentage of premature births (28,87%) and cesarean sections (42,84%) than in the general population. The percentage of large-for-gestational-age infants was 14,85%. Cardiovascular, urogenital and gastrointestinal malformations were registered in small numbers, and neonatal jaundice was the most frequent postnatal complication (3,2%). A relatively low occurrence of complications, especially in the case of pregnancies complicated by GDM, implies the the importance of good prenatal care in the case of pregnant women with diabetes mellitus.

Keywords: pregestational diabetes mellitus, gestational diabetes mellitus, infant of diabetic mother

1. UVOD

1.1. Epidemiologija DM u općoj i trudničkoj populaciji

Šećerna bolest ili *diabetes mellitus* (DM) podijeljena je s obzirom na svoju patofiziologiju i specifične okolnosti nastanka na šećernu bolest tip 1 (DM1), tip 2 (DM2), gestacijski dijabetes melitus (GDM) i šećernu bolest drugih uzroka. Šećerna bolest rastući je problem u svijetu, s 451 milijunom oboljelih odraslih osoba, odnosno 8,4% populacije(1), a slične proporcije mogu se uočiti i u Republici Hrvatskoj (7,0% odrasle populacije ili oko 219 tisuća slučajeva prema Međunarodnoj dijabetičkoj federaciji ili IDF)(2). U općoj populaciji najveći udio u ukupnom broju oboljelih svakako zauzima šećerna bolest tip 2 (DM2), čija je glavna patofiziološka značajka rezistencija na inzulin. Iako je u tradicionalnom shvaćanju medicinske struke nastup šećerne bolesti tipa 2 bio vezan za kasniju životnu dob, sve više se primjećuje porast novootkrivenih slučajeva DM tip 2 u progresivno mlađim dobnim skupinama. Ovo se pripisuje karakteristikama sedentarnog životnog stila i korelira s epidemijom pretilosti na Zapadu. Radi gore spomenutih epidemioloških kretanja pojavnosti šećerne bolesti tipa 2, kao i rasta prosječne dobi primipara, njegova prevalencija raste i u trudničkoj populaciji. U trudnoći, međutim, gestacijski dijabetes melitus još uvijek nedvojbeno predstavlja najveći udio dijagnoza šećerne bolesti - prema nekim pokazateljima čak i 90%(3). Općenito, u Republici Hrvatskoj GDM predstavlja najčešću komplikaciju trudnoće uopće, javljajući se u 4,5% svih rođilja 2017. godine (2984 slučajeva)(4). Iako je ovaj udio ipak različit diljem svijeta s obzirom na populacijske karakteristike i može se kretati bilo gdje između 1-14%(5), gotovo univerzalno uočava se porast incidencije GDM u svijetu(6). Hunt i suradnici primijetili su kako pojavnost gestacijskog dijabetes melitusa (GDM) znatno ovisi o zastupljenosti šećerne bolesti tip 2 u populaciji(7), što se objašnjava

sličnim patofiziološkim mehanizmima i genetskom komponentom bolesti, ali uzrok porasta broja dijagnoza GDM treba potražiti i u nedavno uvedenim strožim kriterijima za dijagnozu GDM koji se primjenjuju, uz varijacije, diljem svijeta.

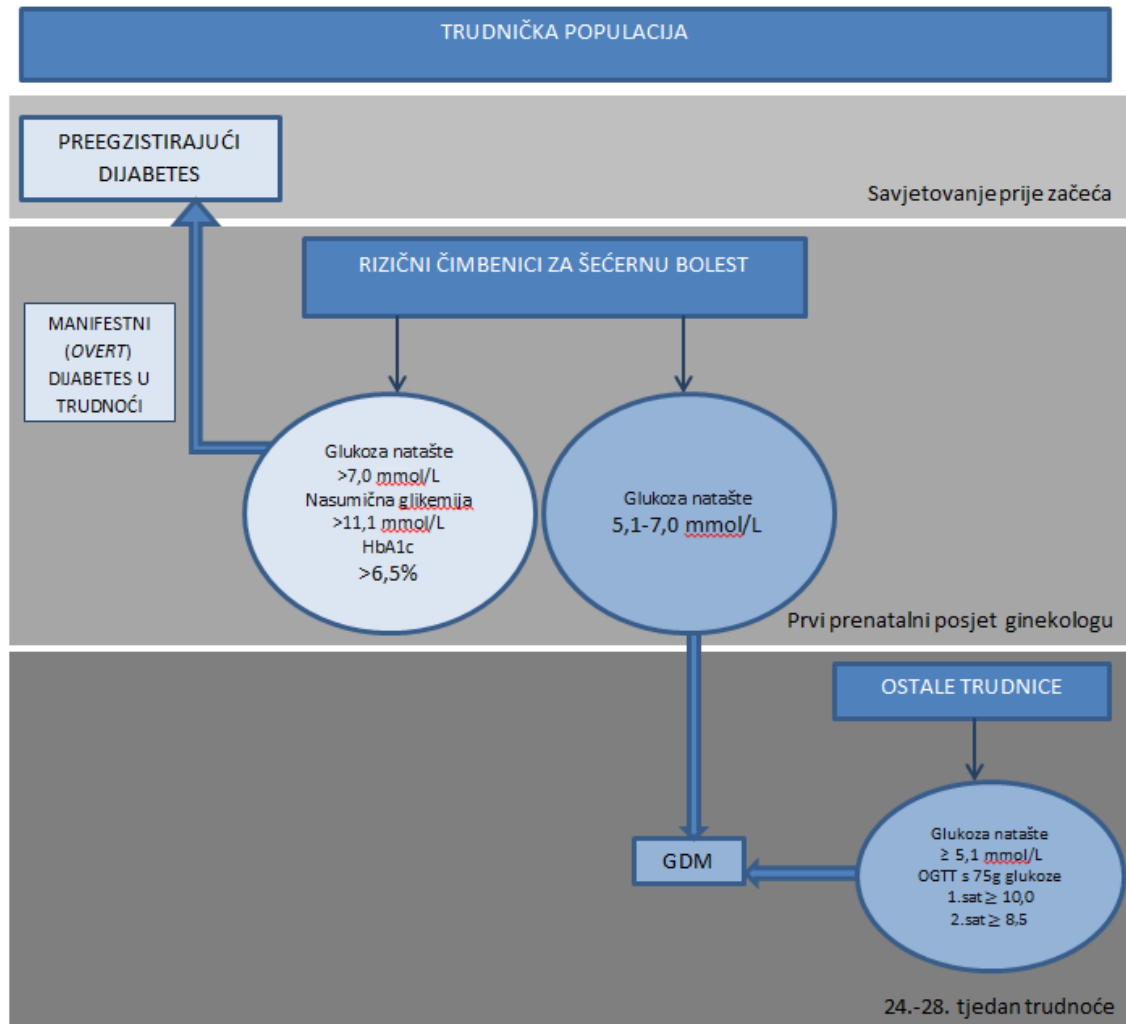
1.2. Dijagnoza gestacijskog dijabetes melitusa

Iako je ustanovljeno da kriteriji za hiperglikemiju ne mogu biti jednaki u trudnoći i izvan nje, još uvijek ne postoji potpuni konsenzus stručnjaka na svjetskoj razini oko smjernica za dijagnosticiranje GDM. Republika Hrvatska slijedi preporuke Međunarodne udruge koja objedinjuje skupine za istraživanje dijabetesa u trudnoći (International Association of Diabetes and Pregnancy study Groups – IADPSG) nastale 2008. godine temeljem *The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO)* studije. Ova velika međunarodna kohortna studija, provedena na više od 23 000 trudnica, pokazala je kako i unutar raspona glikemije koji su dotad smatrani fiziološkim, raste rizik od neželjenih primarnih (rodna masa iznad 90. percentile, prvi porod carskim rezom, klinički relevantna novorođenačka hipoglikemija, i C-peptid u pupčanoj vrpici iznad 90. percentile) i sekundarnih ishoda trudnoće (preeklampsija, preuranjeni porod, distocija ramena ili porođajna ozljeda, hiperbilirubinemija i potreba za intenzivnom skrbi novorođenčadi) upravo kao funkcija maternalne glikemije u 24.–28. tjednu trudnoće(8).

Prethodno se svaki slučaj hiperglikemije u trudnoći označavao kao gestacijski dijabetes rodne masemelitus, iako je bolest zapravo mogla postojati neprimijećeno prethodno začecu - uz indicirano praćenje glikemije OGTT-om 4-12 tjedana nakon poroda i doživotnim probirom za šećernu bolest minimalno svake tri godine. Međutim, upravo radi porasta očekivanog udjela oboljelih od šećerne bolesti tip 2 u populaciji žena reproduktivne dobi, danas Američka udruga za dijabetes predlaže da pacijentice koje u prvom tromjesečju zadovoljavaju kriterije važeće za šećernu bolest van trudnoće budu tretirane kao

predkonceptijski dijabetes. Ovaj entitet se pritom naziva manifestni dijabetes u trudnoći (*overt diabetes in pregnancy*) i utvrđuje se pri prvom posjetu prenatalnoj skrbi svim trudnicama s rizičnim čimbenicima za šećernu bolest koje imaju vrijednosti glukoze u venskoj krvi natašte više od 7,0 mmol/L, nasumične glikemije u plazmi više od 11,0 mmol/L ili HbA1c>6,5%. Trudnice koje u ovoj fazi probira imaju vrijednosti glukoze natašte između 5,1 i 7,0 mmol/L klasificiraju se kao oboljele od gestacijskog dijabetes melitusa, iako noviji podatci pokazuju kako u prvom tromjesečju trudnoće ovakav probir nije opravdan(9). Stoga se prema najnovijem stavu struke GDM definira kao šećerna bolest koja se prvi put dijagnosticira u drugom ili trećem tromjesečju trudnoće, bez jasnih pokazatelja da se radi o šećernoj bolesti tip 1 ili 2(10). Temelj ove dijagnoze je dvosatni test oralnog opterećenja glukozom (OGTT) pomoću 75 grama glukoze u razdoblju od 24. do 28. tjedna trudnoće za sve trudnice bez preegzistirajuće šećerne bolesti, uključujući one koje nisu zadovoljavale uvjete za manifestni dijabetes pri prvom prenatalnom posjetu. Za dijagnozu GDM dovoljna je samo jedna od sljedećih vrijednosti: razina glukoze u venskoj plazmi natašte veća ili jednaka 5,1 mmol/L, nakon 1 sata veća ili jednaka od 10,0 mmol/L ili nakon 2 sata veća ili jednaka 8,5 mmol/L(11).

Slika 1. Prikaz sljedovnika za dijagnostiku šećerne bolesti u trudnoći. Prema: Đelmiš I, Ivanišević M, Juras J, Herman M. Dijagnoza hiperglikemije u trudnoći. (2010.) (11)



1.3. Prenatalna skrb i terapija trudnica sa šećernom bolesti tijekom trudnoće

Ukoliko je šećerna bolest poznata prije začeća, pacijenticama se savjetuje planiranje obitelji i stroga regulacija hiperglikemije prethodno začeću, odnosno trudnoća se ne preporučuje dok vrijednost HbA1c ne dosegne 6,0% ili niže radi rizika od spontanih pobačaja i kongenitalnih malformacija. Trudnice s DM1 imaju visoku učestalost spontanih pobačaja ako je koncentracija HbA1c u prvom tromjesečju >12% ili srednja vrijednost glukoze natašte >6,7 mmol/L(12).

Nakon postavljene dijagnoze gestacijskog dijabetes melitusa, osnovna terapija jest dijeta i promjena životnog stila. Trudnicama kojima je radi komorbiditeta indicirano mirovanje limitira se unos kalorija na najviše 1800 kcal na dan, dok onima koje nastavljaju biti aktivne dopušteno je unijeti do 2100 kcal po danu (25-35 kcal/kg ciljne tjelesne težine)(13). Neke novije studije čak pokazuju kako dobitak na težini tijekom trudnoće ima čak veći učinak na učestalost nepoželjnih ishoda trudnoće nego sama prisutnost GDM(14). Za samo manji postotak trudnica koje ovom metodom ne postižu zadovoljavajuću regulaciju glikemije i tjelesne težine, postoji indikacija za terapiju inzulinom. S druge strane, kod trudnica s predkonceptijskom šećernom bolesti, uključujući one dijagnosticirane gore navedenim postupkom u prvom tromjesečju, temelj sprječavanja hiperglikemije jest upravo inzulin. Poznato je kako inzulin, kao peptidni hormon, ne prolazi fetoplacentarnu barijeru, niti je potreban za prijenos glukoze u posteljici, budući da se ovaj odvija preko GLUT-1 receptora, te se zato i danas smatra zlatnim standardom za regulaciju glikemije u trudnoći. Međutim, na posteljici postoje inzulinski receptori koji razgranatim kaskadnim signalima mimo metaboličkog puta glukoze utječu na životni ciklus i sintetsku funkciju stanica posteljice, ali i na posteljični transport, što još nije dovoljno istraženo(15). Iako postoje znatne razlike u dostupnim podacima o sigurnosti za primjenu u trudnoći među pojedinačnim

analogima inzulina, pri čemu su jedino lispro i aspart dokazani kao sigurni, Blum pretpostavlja kako dokazana teratogenost hiperglikemije nadjačava potencijalnu neistraženu štetnost pojedinog analoga inzulina. Stoga postulira kako bi u trudnoći mogućnost održavanja normoglikemije mogla biti veći prioritet od prethodno definirane kategorije lijeka za upotrebu u trudnoći(16). Nadalje, oralni hipoglikemici u redovnoj terapiji oboljelih od šećerne bolesti tip 2 uklanjaju se pri potvrdi trudnoće, iako postoje neki dokazi protiv štetnosti metformina(17).

1.4. Fiziološke metaboličke promjene u trudnoći i patogeneza GDM

Trudnoća je energetski zahtjevno stanje koje zahtijeva kompleksni odgovor majčinog organizma u svrhu održavanja trudnoće te rasta i razvoja ploda. Ove potrebe se mijenjaju progresijom trudnoće, a metabolizam se usmjerava prema njihovom zadovoljavanju modifikacijom inzulinske rezistencije tijekom gestacije. U prvoj polovici trudnoće, putem povećane osjetljivosti na inzulin, povećavaju se masne zalihe tijela kao priprema za visoke energetske potrebe kasnijih tjedana. Ovaj je proces reguliran humanim korionskim gonadotropinom (hCG), koji se u tom razdoblju luči iz stanica sinciotrofoblasta posteljice. Ovaj glikoproteinski hormon primarno služi za održavanje lutealnog tijela (a time i trudnoće) u prvom tromjesečju, dok tu funkciju ne preuzmu posteljični hormoni. Kako utjecaj ovog hormona pada prema 20. tjednu gestacije, istovremeno se uočava porast lučenja estrogena, progesterona, kortizola, leptina, placentnog laktogena te placentnog hormona rasta koji svojim međudjelovanjem dovode metabolizam trudnice u stanje inzulinske rezistencije, a gušterača je primorana lučiti i do 4 puta više inzulina(12). Ovaj novi smjer metabolizma opravdan je fiziološki povišenom razinom glukoze u krvi, koja se stoga u većoj mjeri prenosi transplacentarno i time podupire procese rasta i razvoja fetusa. Budući da je inzulin prirodni anabolički hormon, uvjeti koji pogoduju rezistenciji na njegove učinke potiču razgradnju

prethodno nakupljenih adipoznih zaliha, a to dodatno doprinosi povišenoj razini glukoze i slobodnih masnih kiselina u krvi trudnice.

Iz ovoga se može zaključiti kako je (kasna) trudnoća svojevrsno stanje fiziološke inzulinske rezistencije – ovo stanje postaje patološko, odnosno označava prijelaz u GDM, kada se ne dogodi potrebna adaptacija tijela na nove metaboličke uvjete. Ovaj se proces osobito odnosi na dvije patofiziološke komponente: postojeću inzulinsku rezistenciju, koja doprinosi trudničkoj i pojačava hiperglikemiju, te insuficijenciju endokrine funkcije gušterače pred povećanim zahtjevima za inzulinom, pogodovanu procesom koji se naziva glukotoksičnost. Potonji mehanizam se može očitovati individualnom kombinacijom smanjene mase ili broja β -stanica ili njihove disfunkcije, ali zajednički element jest već postojeća slabost beta stanica, koja, iako se najčešće normalizira 6-12 tjedana nakon poroda, često u konačnici dovodi do dijagnoze šećerne bolesti tip 2, također odlikovane inzulinskom rezistencijom, u kasnijem razdoblju života. Iz ovog razloga još postoje rasprave jesu li GDM i šećerna bolest tip 2 zapravo kontinuitet iste bolesti(18). Dosad ustanovljeni rizični čimbenici za GDM prikazani su u tablici 1. Svaki od ovih čimbenika rizika na izravan ili posredan način dovodi do disfunkcije β -stanica i/ili inzulinske rezistencije. I ovdje postoje zamjetna preklapanja s šećernom bolesti tip 2, kao primjerice povišeni (prekonceptijski) indeks tjelesne mase (BMI) i kalorijski unos, ali i kvaliteta ishrane neovisno o kalorijskom unosu, te sjedilački životni stil.

Tablica 1. Rizični čimbenici za nastanak gestacijskog dijabetes melitusa. Prema: Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. (2017.) (19)

Promjenjivi čimbenici	Nepromjenjivi čimbenici
Visok BMI prethodno trudnoći	Visoka dob trudnice
Loša kvaliteta prehrane	GDM ili preddijabetes u anamnezi
Sjedilački stil života	Obiteljska anamneza šećerne bolesti
PCOS	Predisponirane rase (npr. Azijati)
Nedostatak D vitamina	Majka rođena s vrlo visokom ili vrlo niskom rodnom masom
Visoka koncentracija žučnih kiselina u prvom tromjesečju	Nizak rast
	Blizanačka trudnoća

1.5. Patogeneza dijabetičke fetopatije i embriopatije

Godine 1952. Jorgen Pedersen iznio je hipotezu koja se do danas održala kao osnovna patofiziološka dogma šećerne bolesti u trudnoći, poznata po njemu kao Pedersonova hipoteza: majčina hiperglikemija transplacentarnim prijenosom dovodi do fetalne hiperglikemije. Majčin inzulin, kao peptidni hormon, nije u mogućnosti prijeći fetoplacentarnu barijeru, no hiperglikemija služi kao poticaj za povećani metabolizam i proliferaciju β -stanica fetalne gušterače. Rezultat je kronična fetalna hiperinzulinemija i cijeli niz poremećaja objedinjenih pod nazivom sindrom djeteta dijabetične majke. Neregulirani dijabetes u trudnoći, ovisno o tome kada se hiperglikemija javlja, ima dalekosežni utjecaj: prije svega na plodnost općenito, kao i potom intrauterini razvoj i rast embrija, ali rezultira i brojnim komplikacijama po pitanju tijeka poroda i postnatalnog perioda. Mnoga istraživanja pokazuju kako intrauterini uvjeti u dijabetičnoj trudnoći vrše epigenetske modifikacije na fetusu, koje ga predisponiraju za pretilost i šećernu bolest u kasnijim razdobljima života, pri čemu se stvara svojevrsni začarani krug prenošenja sklonosti šećernoj bolesti kroz generacije(20).

Postoje dokazi, najviše za slučajeve prije poznatog DM1, kako bi se u budućnosti skrb usmjerena na prevenciju hipertrofije novorođenčadi dijabetičnih trudnica trebala fokusirati i na razinu masnih kiselina i triglicerida u krvi, koje, kako je gore navedeno, također registriraju porast u trudnoći. Smanjivanje majčinskih razina triglicerida u krvi smanjilo bi njihov transplacentarni prijenos i time doprinijelo normalizaciji rodne mase(21).

Tijek dijabetične trudnoće često je praćen komplikacijama s nezanemarivim posljedicama na trudnicu i dijete, kako u intrauterinom, tako i postnatalnom razdoblju. Hiperglikemija, oslobađanjem citokina poput TNF- α , uzrokuje endotelnu disfunkciju posteljinih krvnih žila i doprinosi patogenezi preeklampsije (22). S druge strane, iako dijabetičari općenito imaju veću stopu oboljenja od infekcija urinarnog trakta, niz istraživanja pokazao je kako nema razlike u pojavnosti asimptomatske bakteriurije ili manifestne infekcije urinarnog trakta između trudnica s nekim vidom dijabetesa i kontrolne skupine trudnica (22, 23). Neka istraživanja pokazuju i veću stopu polihidramnija u dijabetičnim trudnoćama (24). Iako postoje noviji pokazatelji kako utjecaj dijabetesa na polihidramnij nije toliko značajan (25), nedvojbeno je kako se i ovo stanje pridružuje čimbenicima koji pridonose jednoj od glavnih komplikacija dijabetične trudnoće: prijevremenom porodu i pratećim posljedicama. Uz navedeno, zabilježena je veća stopa nezrelosti cerviksa, stavova zatkom i kronične fetalne hipoksije (12).

S obzirom na vrijeme djelovanja maternalne hiperglikemije na plod, razlikujemo dijabetičku fetopatiju i embriopatiju.

Jedna od najčešćih odlika novorođenčeta dijabetične majke jest makrosomija (terminsko dijete s rodnom masom višom od 4500g), odnosno fetalna hipertrofija (engl. large for gestational age – veliko za gestacijsku dob) - dimenzija iznad 90.percentile za gestacijsku dob. Povišena razina glukoze u fetalnom krvotoku, koja nastaje kao direktna posljedica

majčinske hiperglikemije, služi kao supstrat za rast fetalnih tkiva, ali također stimulirajući lučenje fetalnog inzulina potencira njegov anabolički učinak. Učestalost makrosomije raste kad je vrijednost srednjeg profila glukoze u majčinoj krvi iznad 7,2(12). Rackham i suradnici opisuju odnos rodne mase i HbA1c (u ulozi pokazatelja glukoregulacije) kao krivulju: pri niskim koncentracijama HbA1c očekuje se normalna rodna masa; dok se pri umjerenom porastu koncentracije HbA1c pojavljivala fetalna makrosomija, pri izrazito lošoj glukoregulaciji autori su zabilježili znatan unutarmaternalni zastoj u rastu. Kao razlog ovom odnosu predložili su moguću angiopatiju fetoplacentarnog krvotoka i rezultirajuću hipoksiju (26). Slično tome, intrauterini zastoj u rastu te fetalna hipotrofija (dimenzije ispod 10. centile za gestacijsku dob) mogu se pojaviti i ukoliko se radi o dijabetesu s već izraženim mikrovaskularnim komplikacijama, primjerice nefropatijom ili polineuropatijom, ili uz pridružena stanja poput preeklampsije i hipertenzije u trudnoći koje se mogu negativno odraziti na placentarni krvotok. Makrosomija, s druge strane, je također povezana s drugim rizičnim čimbenicima kao što su multiparitet, životna dob roditelja (>35 godina), adipozitet majke ili preveliki dobitak na težini tijekom trudnoće te prenesenost, stoga se većina autora slaže kako dijabetične trudnoće treba dovršiti najkasnije do 40. tjedna(27). Fetalna makrosomija uzrok je komplikacija pri porodu kao što su cefalopelvina disproporcija, distocija ramena, protrahirani porod (stoga i porođajna asfiksija) i porođajne ozljede, a dijete se rađa karakterističnog kušingoidnog izgleda.

U neposrednom postnatalnom razdoblju, među najčešće komplikacije kod novorođenčadi ubraja se fetalna hipoglikemija, uzrokovana neskladom između visokih razina inzulina u fetalnoj krvi i naglim prekidom prekomjerne opskrbe maternalnom glukozom. U makrosomne novorođenčadi javlja se u 1 do 2 sata nakon rođenja kao posljedica gore spomenutog hiperinzulinizma, ali i hipotrofična novorođenčad ima veću incidenciju hiperglikemije – u ovom slučaju kasnije (6-8 sati postnatalno), i radi iscrpljenja glikogenskih

zaliha(28). Kao dodatni faktori hipoglikemiji novorođenčeta dijabetične majke, također se spominje smanjeni odgovor na adrenalin i glukagon koji se pri stresu hiperglikemije fiziološki luče u povećanim količinama(29). Voormolen i suradnici kao nezavisne rizične čimbenike za novorođenačku hipoglikemiju još navode rodnu masu iznad 90. i ispod 10. centile i prematuritet, koji se često pojavljuju u kontekstu dijabetičnih trudnoća(30). Studije provedene pomoću slikovnih prikaza magnetnom rezonancijom ukazuju na ozbiljne i dalekosežne posljedice teške neonatalne hipoglikemije na morfologiju moždanog tkiva i neurološki razvoj(31), ali postoje dokazi da i umjerena hipoglikemija ostavlja trag na neurokognitivne sposobnosti(32). Nadalje, spominje se hipokalcemija kao posljedica tranzitornog hipoparatiroidizma te hipomagnezemija.

Uz navedeno, otežana je prilagodba neonatalnih sustava na izvanmaternične uvjete. Prije svega, dišni sustav podložan je hiposurfaktozi, koja je posljedica intrauterinog hiperinzulinizma za koji se pokazalo da umanjuje lučenje surfaktanta – ovo stanje dovodi do sindroma respiratornog distresa novorođenčadi. Mortier i suradnici smatraju da učestalosti i težini ovog stanja pridonose i inducirani porod ili elektivni carski rez, oboje česti u slučaju dijabetičnih trudnoća, radi odgode apsorpcije amnijske tekućine iz pluća (takozvani „wet lung“), kao i predkonceptijska pretilost majke(33). Radi povećanih potreba za kisikom unutar maternice, dijete dijabetične majke rađa se s povišenim hematokritom. U postnatalnom razdoblju ovo znači povećano opterećenje metabolizma bilirubina i veću stopu neonatalne žutice, uz sporiju funkciju jetrenih enzima. Srce je pak sklono hipertrofičnoj kardiomiopatiji radi pojačanog odlaganja glikogena i masti u miokardu.

Dijabetička embriopatija nastaje uslijed maternalne hiperglikemije u prvom tromjesečju trudnoće, odnosno u razdoblju organogeneze. Ovdje patološki sljedovi majčinog dijabetesa s ishodima u hiperglikemiji i povišenim vrijednostima β -hidroksibutirata imaju teratogeni utjecaj na plod, iz kojeg razloga mogu nastati ozbiljne komplikacije poput

meningomijelokele, sindroma kaudalne regresije, atrezije probavne cijevi ili sindroma hipoplazije descendentnog kolona te različitih urogenitalnih i srčanih anomalija (perzistirajući ductus arteriosus, tetralogija Fallot, koarktacija aorte, hipoplastično lijevo srce itd)(28).

Pokazano je kako fetalna izloženost hiperglikemiji ima utjecaj na razvoj kroničnih bolesti u odrasloj dobi; u klasičnom smislu, to su povišen krvni tlak, pretilost, inzulinska rezistencija i metabolički sindrom(34). Uz to, pokazano je kako je rodna masa iznad 90. centile za gestacijsku dob, čest morbiditet u novorođenčadi dijabetičnih majki, također čimbenik rizika za pretilost, šećernu bolest i druge kronične bolesti u kasnijim stadijima života, pogotovo u slučaju DM1(21).

Iako postojeće smjernice za dijagnozu hiperglikemije u trudnoći znače dosad najobuhvatniji konsenzus za prevenciju neželjenih ishoda za majku i dijete, Gomes i suradnici u prospektivnoj kohortnoj studiji ukazuju na problematiku buduće pretilosti djece pretilih majki s lošom glikemijskom kontrolom u zadnjem tromjesečju trudnoće kod kojih je probirom u ranijem stadiju isključena dijagnoza šećerne bolesti. Iako ovi rezultati ponovno naglašavaju eluzivnu prirodu određivanja štetne razine hiperglikemije u trudnoći, ovakve trudnice se ne vode kao oboljele od nekog vida šećerne bolesti tijekom trudnoće i stoga nisu predmet promatranja u ovom radu(35).

1.6. Usporedba ishoda trudnoće s obzirom na tip šećerne bolesti tijekom trudnoće

Castelijan i suradnici pokazali su kako su trudnoće komplicirane s DM1 i DM2 povezane s povećanim rizikom fetalne patnje tijekom poroda kao kliničke indikacije za carski rez, a iz svojih rezultata također navode kako je DM1 povezan s nižim pH iz umbilikalne krvi i većom stopom hospitalizacija u jedinici neonatalnog intenzivnog liječenja(36). Međutim, potvrđeno je kako se ovaj rizik uistinu značajno smanjuje kada se primjenjuje planiranje trudnoće za pacijentice s DM1, kao i rizik od spontanih pobačaja i kongenitalnih anomalija(37). U ranije

spomenutoj studiji autora Rackham i sur., opisana je veća pojavnost kongenitalnih anomalija kod djece majki koje su bolovale od DM2 (26%, n=9), u usporedbi s oboljelima od DM1 (15%, n=9)(26). S druge strane, u desetogodišnjoj retrospektivnoj studiji provedenoj u Mađarskoj, Nagy i suradnici primjetili su, kako usprkos metodama probira i suvremenoj skrbi za trudnice oboljele od šećerne bolesti, stopa fetalne makrosomije ostaje i dalje značajno povišena u ovoj skupini s obzirom na kontrole (25%)(38). U retrospektivnoj studiji provedenoj u katarskom gradu Dohi zabilježeno je kako, u slučaju trudnica oboljelih od DM2, nije bilo velikih razlika naspram kontrola po pitanju učestalosti distocije ramena i mrtvorodenosti, dok su se prave razlike manifestirale u veličini za gestacijsku dob te incidenciji preuranjenog poroda, preeklampsije, carskog reza i primitka na odjel neonatalne intenzivne skrbi. Ova je povezanost bila ojačana također prikazanom vezom nekih navedenih ishoda s majčinom dobi i predkonceptijskim BMI, uz napomenu kako su trudnice s DM2 često bile starije i imale viši prekonceptijski BMI(39).

Sperling i suradnici proveli su retrospektivnu kohortnu studiju u svrhu istraživanja razlika u ishodima uz lošu prenatalnu skrb (uključujući glukoregulaciju) pri GDM i šećernoj bolesti koja je prethodila trudnoći. Pokazano je kako je lošija glukoregulacija imala šire i teže posljedice na trudnoće komplicirane otprije postojećom šećernom bolesti: prije svega, s većim brojem mrtvorodenih te hospitalizacija u jedinicu neonatalnog intenzivnog liječenja (55% naspram 39%), ali uz to i višim stupnjem hospitalizacija majki, većom incidencijom preuranjenih porođaja (srednja gestacijska dob 37.1 naspram 38.3 tjedana), distocije ramena (6.7% naspram 2.2%) i smanjenom rodnom masom (srednja rodna masa 3,118 naspram 3,460g) (Prenatal Care Adherence and Neonatal Intensive Care Unit Admission or Stillbirth among Women with Gestational and Preexisting Diabetes Mellitus) (40). Ovi rezultati svakako ukazuju na potrebu za intenzivnijim praćenjem majki oboljelih od prethodno prepoznate šećerne bolesti.

2. CILJEVI RADA

Cilj ovoga rada je prikazati ishod trudnoća majki oboljelih od šećerne bolesti s obzirom na tip šećerne bolesti, uz osvrt na gestacijsku dob kod poroda, način dovršenja trudnoće, rodnu masu i komplikacije, uključujući komplikacije postnatalnog tijeka.

3. ISPITANICI I METODE

Ovaj rad je temeljen na retrospektivnoj opservacijskoj studiji provedenoj u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb od 1. siječnja do 31. prosinca 2018. godine. U studiju je uvrštena sva novorođenčad roditelja s dijagnosticiranom šećernom bolesti prethodno ili tijekom trudnoće (prema prijašnjoj anamnezi ili u ranijem tekstu opisanim kriterijima). S obzirom na pripadajuću dijagnozu šećerne bolesti tip 1 i 2 te gestacijskog dijabetes melitusa formirane su zasebne skupine. Zabilježena je starosna dob i paritet za svaku roditelju, i posebno su izdvojene prvorodilje i gravide vetuste (roditelje starije od 35 godina). Za svaku uključenu roditelju zabilježeni su anamnestički podaci o mikrovaskularnim komplikacijama šećerne bolesti (polineuropatija, nefropatija i retinopatija) i hipertenzivnim sindromima u trudnoći (preeklampsija i eklampsija, gestacijska hipertenzija i kronična arterijska hipertenzija) kao indirektnim pokazateljima stanja posteljice cirkulacije, kao i drugim komorbiditetima šećerne bolesti i ostalim stanjima pridruženim metaboličkom sindromu (hiperlipidemija, pretilost, sindrom policističnih jajnika). U slučaju kada je to bilo potrebno, napravljena je distinkcija s obzirom na vrstu terapije kojom se održavala euglikemija. Izdvojeni su i podaci o drugim komplikacijama u trudnoći (blizanačka trudnoća, uroinfekcije i cervicitis u trudnoći, polihidramniji) te relevantne pojedinosti o porodu (prezentacija zatkom, iminentna asfiksija novorođenčeta, potreba za carskim rezom), kao i relevantnim poteškoćama u prethodnim trudnoćama (spontani pobačaji).

Podaci o porodima prikupljeni su iz Knjige poroda Klinike. Za svako novorođenče uključeno u studiju sakupljeni su podaci o gestacijskoj dobi pri porodu, spolu te rodnoj masi i duljini, kao i Apgar indeksu vitalnosti novorođenčeta nakon prve i pete minute od rođenja. Prijevremeno rođena novorođenčad je s obzirom na gestacijsku dob podijeljena na tri skupine: izrazito prematurna (nedonoščad rođena s manje od punih 28 tjedana gestacije), vrlo

prematurna (od punih 28 tjedana do 31 tjedna i 6 dana) te umjereno i kasno prematurna (navršena 32 tjedna gestacije do 36 tjedana i 6 dana). Rodna masa svakog djeteta očitana je na Fentonovoj krivulji za gestacijsku dob pomoću programa na web-stranici PediTools.com(41), a ekstremne vrijednosti definirane su kao neonatalna makrosomija (terminska novorođenčad rodne mase jednake ili više od 4500 grama), hipertrofično novorođenče (rodna masa iznad 90. centile za gestacijsku dob – eng. *Large for Gestational Age*, LGA) i hipotrofično novorođenče (rodna masa ispod 10. centile za gestacijsku dob – eng. *Small for Gestational Age*, SGA). Prikupljeni su i podatci o zabilježenom intrauterinom zastoju u rastu (IUGR), koje je prikazano kao kategorija zasebna od SGA. Prema Apgar indeksu (**Tablica 2.**) nakon prve i pete minute od poroda, sva novorođenčad sa 7 do 4 boda označena je kao umjereno asfiktična, a ona s 3 boda ili manje kao djeca s jako ometenim životnim funkcijama(28). U svrhu evaluacije potencijalne asfiksije analizirani su i podatci o pH umbilikalne krvi, i prikazani rezultati pH manji od 7,20(42).

Unutar osnovne grupe novorođenčadi posebno je proučavana novorođenčad hospitalizirana u Odjelu za intenzivno liječenje novorođenčadi Klinike za ženske bolesti i porode, iz čije evidencijske knjige su izdvojeni podaci o indikacijama za hospitalizaciju te postnatalnom tijeku liječenja. Prikazani su podaci o broju novorođenčadi hospitaliziranih u Odjelu intenzivnog i/ili postintenzivnog liječenja, trajanju hospitalizacije te o pojavnosti dijagnoza klasično povezanih sa sindromom djeteta dijabetične majke: hipoglikemija, žutica, hipokalcemija, sindrom respiratornog distresa (uključujući primjenu surfaktanta) te dostupnim aspektima dijabetične embriopatije.

Sve prirodene anomalije kardiovaskularnog sustava navedene su kao „srčana greška“.

Svi podaci, gdje je to bilo relevantno, prikazani su u odnosu na šećerne bolesti u trudnoći.

Godišnja statistika za 2018. godinu preuzeta je iz službenog godišnjeg statističkog izračuna Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb.

Tablica 2. Indeks vitalnosti novorođenčeta po Apgarovoj. Prema: iz Mardešić i sur., Pedijatrija (Školska knjiga, Zagreb, 2016.)(28)

	2 boda	1 bod	0 bodova
Boja kože	Ružičasta	Trup ružičast, okrajine modre	Modra ili blijeda
Disanje	Pravilno ili snažan plač	Grčevito hvatanje zraka ili slab plač	Ne diše, ne kriči
Tonus mišića	Dobar, obilna motorika	Oslabljen, usporena motorika	Mlohav, nepokretan
Refleksna podražljivost	Plač, pokret	Grimasa, slab pokret	Bez odgovora
Frekvencija srca	>100/min, dobro punjen	<100/min, slabo punjen	Nema pulsa, ne čuje se akcija srca

4. REZULTATI

Tijekom 2018. godine u Klinici za ženske bolesti i porode u Zagrebu bilo je ukupno 3793 poroda, odnosno 3912 plodova. Iz ovih podataka, u rad su uvrštene trudnoće svih žena koje su tijekom trudnoće imale dijabetes melitus tip 1 ili 2 ili gestacijski dijabetes melitus – zajedno 663 trudnice, što čini 17,48% u ukupnom broju trudnica koje su rodile u Klinici. One su rodile 687 plodova (17,56% od ukupnog broja). Rođeno je 390 dječaka i 296 djevojčica (56,77%:43,09%), uz jedan mrtvorodeni fetus nerazlučivog spola.

U **Tablici 3** prikazana je distribucija trudnica i djece s obzirom na tip šećerne bolesti tijekom trudnoće.

Tablica 3. Pregled trudnoća i poroda s obzirom na tip dijabetesa tijekom trudnoće

	TRUDNICE		NOVOROĐENČAD	
	Apsolutni broj (n)	Postotak u uzorku	Apsolutni broj (n)	Postotak u uzorku
Ukupno	663		687	
GDM	565	85,22%	585	85,15%
DM1	65	9,80%	69	10,04%
DM2	31	4,68%	31	4,51%
MODY*	2	0,30%	2	0,29%

*MODY – Maturity-Onset Diabetes of the Young

Prosječna dob roditelja bila je 33 godine, a prosječan broj dosadašnjih trudnoća po trudnici 1,9. Evidentirane su 222 primipare (33,48% dijabetičnih trudnica), uz prosječnu dob primipare od 31 godine. Od ukupnog broja roditelja, 238 (35,9%) imalo je više od 35 godina (*gravida vetusta*), prosječne dobi od 38 (38,19) godina. Komorbiditeti roditelja prikazani su u tablicama, uz podjelu na tipove dijabetesa i pripadajuće postotke.

Tablica 4. Distribucija komorbiditeta tipično povezanih sa šećernom bolesti, s obzirom na tip šećerne bolesti tijekom trudnoće

Trudnice oboljele od dijabetesa		Ukupni broj	GDM	DM1	DM2
		663	565 85,22%	65 9,80%	31 4,51%
Bolesti majke pridružene dijabetesu		Ukupni broj oboljelih	GDM	DM1	DM2
		Postotak svih oboljelih u uzorku (663)	Postotak od svih oboljelih	Postotak od svih oboljelih	Postotak od svih oboljelih
1.	Kronična arterijska hipertenzija	21 3,17%	14 66,67%	4 19,05%	3 14,28%
2.	Sindrom policističnih jajnika (PCOS)	10 1,51%	6 60,00%	0 0,00%	4 40,00%
3.	Morbidna pretilost	4 0,60%	2 50,00%	0 0,00%	2 50,00%
4.	Hiperlipidemija/dislipidemija	3 0,45%	0 0,00%	3 100,00%	0 0,00%

Tablica 5. Distribucija i zastupljenost hipertenzivnih sindroma tijekom trudnoće unutar uzorka, s obzirom na tip šećerne bolesti

Hipertenzivni sindromi u trudnoći		Ukupni broj	GDM	DM1	DM2
		Postotak			
1.	Gestacijska hipertenzija	46 55,42%	43 93,48%	1 2,17%	2 4,35%
2.	Kronična arterijska hipertenzija	21 35,30%	14 66,67%	4 19,05%	3 14,28%
3.	Preeklampsija, eklampsija i HELLP sindrom	16 19,28%	13 21,25%	1 6,25%	2 12,50%
Ukupno		83	70 84,34%	6 7,23%	7 8,43%
Udio hipertenzivnih sindroma u uzorku (663)		12,52%			

Tablica 6. Prikaz mikrovaskularnih komplikacija prisutnih kod trudnica oboljelih od šećerne bolesti

Mikrovaskularne komplikacije (sve rezultat DM1)				
Naziv komplikacije		Broj oboljelih u uzorku (n)	Udio u ukupnom broju mikrovaskularnih komplikacija	Udio u ukupnom broju oboljelih od DM1 (66)
1.	Dijabetička retinopatija	8	47,06%	12,12%
2.	Dijabetička nefropatija	5	29,41%	7,58%
3.	Dijabetička polineuropatija	4	23,53%	6,06%
Sve mikrovaskularne komplikacije		17		25,76%
Udio mikrovaskularnih komplikacija u ukupnom uzorku (663)		2,56%		

Od trudnica oboljelih od GDM, samo dvije liječene su inzulinom, a jedna metforminom. Ostale su liječene kombinacijom dijete i primjerene tjelesne aktivnosti, a oboljele od predkonceptijske šećerne bolesti u potpunosti inzulinom. Jedna trudnoća zabilježena je kao slabo kontrolirana (trudnica oboljela od GDM), ali nepoželjni ishodi po dijete ili majku nisu evidentirani.

Anamnezu komplikacija u prijašnjim trudnoćama (smrt fetusa u maternici, porođajna asfiksija) imalo je 14 trudnica. Evidentirano je 7 trudnica s habitualnim pobačajima u anamnezi (više od 3 spontana pobačaja) – 5 s GDM i 2 s DM1, a još 5 sa zabilježenim manjim brojem spontanih pobačaja.

Evidentirano je 6 mrtvorodenih (0,87% svih dijabetičnih trudnoća, 39,13% od ukupno 23 mrtvorodenih), uključujući po jedan plod iz dvije blizanačke trudnoće. **Tablica 7** prikazuje epidemiološke podatke za ovu skupinu.

Tablica 7. Karakteristike mrtvorodenih plodova dijabetičnih trudnoća

Mrtvorodeni (n=6)				
Tip majčinog dijabetesa	4 GDM			2 DM1
Majke	1 primipara (vetusta)	3 vetuste (>35g)		2 oboljele od hipertenzivnih sindroma
Prosječna rodna masa	1048,33g			
Prosječna gestacijska dob	29+2			
Raspodjela prema gestacijskoj dobi	1 terminsko	1 umjereno/kasno prematurno	1 vrlo prematurno	3 izrazito prematurno
Spol	4 muška		1 žensko	1 nerazlučiv spol („missed abortion“)
Blizanci	2 (po jedan iz dva para)			
Dovršeno carskim rezom	3 (uključuje oba slučaja blizanaca)			
Fetus	1 hidrocefalus (ventrikulomegalija)		1 intrauterini zastoj u rastu	

U studiju su uključena 24 blizanačka poroda (od ukupno 103 u Klinici – 23,30%), njih 20 bilo rezultat trudnoće komplicirane GDM (83,33%, udio u GDM trudnoćama 3,34%), a 4 s DM1 (16,67%, udio u DM1 trudnoćama 6,15%), dok nije bilo blizanačkih trudnoća kompliciranih DM2

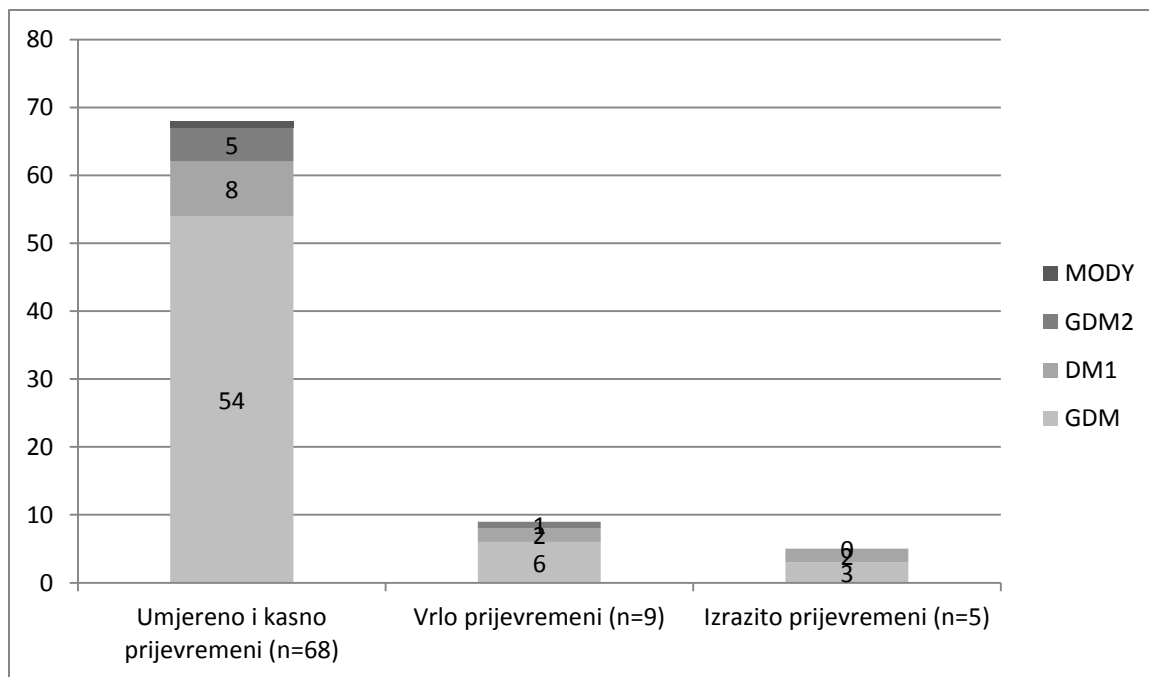
Tablica 8. Karakteristike blizanačkih trudnoća kompliciranih šećernom bolesti

24 blizanačke trudnoće (48 plodova, 2 mrtvorodena)				
Tip majčinog dijabetesa	20 GDM		4 GDM	
Majka	10 primipara	7 vetusta (>35g)	5 hipertenzivnih sindroma	1 retinopatija
Prosječna rodna masa	3482,89 g			
Težina i dimenzije	5 SGA		1 IUGR	
Prosječna gestacijska dob	36+4			
Distribucija po gestacijskoj dobi	14 terminskih	9 umjereno/kasno prematurnih	1 vrlo prematurna	0 izrazito prematurnih
Spol	26 muških		22 ženska	
Stav i položaj	1 par s oba blizanca u poprečnom položaju	3 u stavu zatkom		3 u stavu stopalima
Dovršeno carskim rezom	19 trudnoća (79,17%)			
Vitalnost i pH	2 ploda s pH umbilikalne krvi <7,20		2 para blizanaca s APGAR <8 nakon 1. minute (umjereno poremećene vitalne funkcije)	

Carskim rezom dovršene su 284 trudnoće (42,84% od ukupnog broja dijabetičnih trudnoća), a prvih carskih rezova bilo je 186 (65,49% od ukupnog broja carskih rezova izvedenih na trudnicama oboljelim od šećerne bolesti). Najveća je proporcija trudnoća završena carskim rezom u slučaju DM1 – 58 trudnoća, što predstavlja 89,23% svih trudnoća kompliciranih DM1. Po udjelu slijedi DM2 s 80,64% (n=25) trudnoća dovršenih carskim rezom. S druge strane, samo nešto više od trećine (35,58%, n=201) trudnoća u kojima su majke bolovale od GDM završile su carskim rezom. Dovršenje hitnim carskim rez zabilježeno je za 6 poroda (2,11%); 5 radi prijeteće asfiksije, a 1 radi cefalopelvine disproporcije, ali radi karakteristika korištenog izvora informacija nije u potpunosti jasno je li taj broj potencijalno veći.

Zabilježeno je 30 novorođenčadi rođeno stavom na zadak (unutar tog broja 4 u stavu stopalima), od kojih je samo jedan porod dovršen vaginalno. Najveći broj, 80% (n=24) pripadao je trudnoćama kompliciranim GDM.

Prosječno trajanje trudnoće unutar uzorka bilo je 38+5 (38 tjedana, 5 dana). Prije termina, odnosno prije punih 37 tjedana gestacije (od početka zadnje menstruacije), dovršena su 82 poroda (12,36%), uz 8 mrtvorodenih plodova. Najkraće je trajala trudnoća od 22 tjedna i 5 dana („missed abortion“), dok je živorođeno dijete s najkraćim trajanjem gestacije rođeno s 27 tjedana i 2 dana. Najduža gestacija iznosila je 42 tjedna i 6 dana (kod GDM).



Slika 2. Dijagram distribucije prijevremenih poroda (n=82) s obzirom na tip šećerne bolesti majke

U tablicama su prikazane karakteristike novorođenčadi rođene prije termina, podijeljene u podskupine prema trajanju gestacije. Uključen je i pregled podataka o osobitostima postnatalnog tijeka podskupine hospitalizirane u Odjelu intenzivne i postintenzivne skrbi Zavoda za neonatologiju.

Tablica 9. Prikaz karakteristika novorođenčadi rođene u kategoriji izrazito prematurnih

Izrazito prematurna novorođenčad (trajanje gestacije <28 tjedana) n=5				
Tip šećerne bolesti majke	3 GDM		2 DM1	
Mrtvorodeni	3	1 GDM		2 DM1
Blizanačke trudnoće	0			
Majka	1 primipara	1 vetusta (>35g)	1 s mikrovaskularnim komplikacijama DM	2 hipertenzivna sindroma
Plod	1 hidrocefalus (ventrikulomegalija)			1 IUGR
Vitalnost i pH umbilikalne krvi	2 iminentne asfiksije	1 pH<7,20	2 Apgar 3-7 u 1' i 5'	
Stav i položaj	1 stav zatkom			
Porodaj carskim rezom	3			
Odjel intenzivne skrbi	2 (GDM)			
	2 Apgar 3-7 u 1' i 5'		2 asfiksija	
	2 carska reza		1 stav zatkom	
	2 RDS		2 neonatalna žutica	
	1 ingvinalna hernija		1 hipospadija	
	Prosječno trajanje hospitalizacije 51 dan			

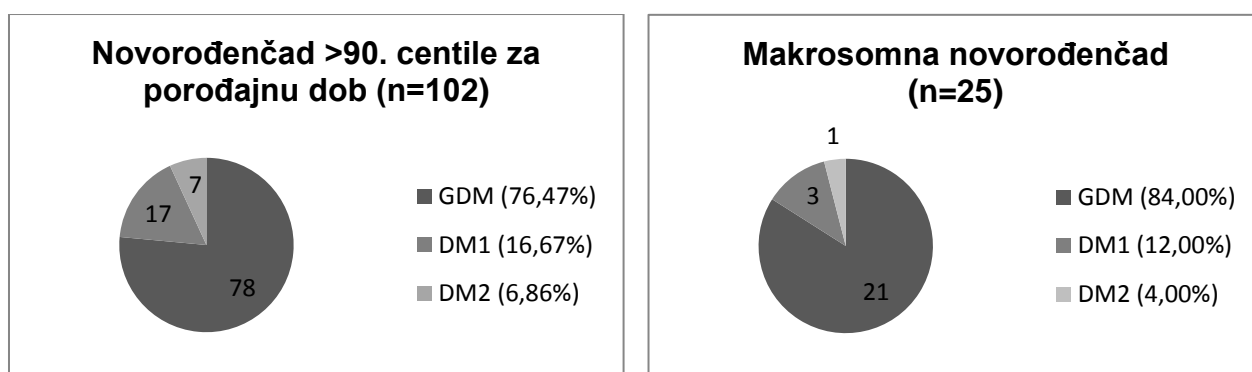
Tablica 10. Prikaz karakteristika novorođenčadi rođene u kategoriji vrlo prematurnih

Vrlo prematurna novorođenčad (trajanje gestacije 28tj – 31tj 6 dana) n=10			
Tip šećerne bolesti majke	6 GDM	3 DM1	1 DM2
Mrtvorodeni	0		
Blizanačke trudnoće	1		
Majka	4 primipare		2 vetuste (> 35g)
Plod	2 hipetrofična novorođenčeta		1 IUGR
Polihidramnij	1		
Vitalnost i pH umbilikalne krvi	0 prijetećih asfiksija	1 pH<7,20	7 Apgar <7 u 1' 3 Apgar <7 u 5'
Stav i položaj	1 u stavu zatkom		1 u poprečnom položaju
Porodaj carskim rezom	5		
Odjel intenzivne skrbi	6	4 GDM	2 DM1
	5 Apgar <7 u 1'	1 asfiksija	1 periventrikularna leukomalacija
	2 Apgar <7 u 5'		
	2 carska reza		
	1 IUGR		
	1 RDS	6 neonatalnih žutica	
	1 ingvinoskrotalna hernija		
	Prosječno trajanje hospitalizacije 51 dan		

Tablica 11. Prikaz karakteristika novorođenčadi rođene u kategoriji umjereno do kasno prematurnih

Umjereno i kasno prematurna novorođenčad (trajanje gestacije 32tj – 36tj 6 dana) n=77						
Tip šećerne bolesti majke	63 GDM (1 inzulin)	8 DM1	5 DM2		1 MODY	
Mrtvorodeni	1 (GDM)					
Blizanačke trudnoće	9					
Majka	27 primipara (6 vetusta)	23 vetusta (> 35g)	2 s mikrovaskularnim komplikacijama		18 hipertenzivnih sindroma	1 pretilost
Plod	13 hipetrofično	1 hipotrofično	11 IUGR	2 hidrocefalusa	2 srčane greške (GDM)	1 „malformatio fetus“ (GDM)
Polihidramnij	2					
Vitalnost i pH umbilikalne krvi	7 prijetećih asfiksija		3 pH<7,20		13 Apgar <7 u 1'	
					9 Apgar <7 u 5'	
					2 pogoršanja na <7	
Stav i položaj	4 u stavu zatkom			1 u stavu stopalima		
Porodaj carskim rezom	39					
Odjel intenzivne skrbi	45	34 GDM	6 DM1		4 DM2	1 MODY
	11 Apgar <7 u 1'		2 asfiksije	2 subependimalno krvarenje		
	8 Apgar <7 u 5'					
	1 pogoršanje na <7					
	6 iz blizanačkih trudnoća (1 potpuni par)					
	26 carskih rezova			2 u stavu zatkom		
	7 LGA		1 SGA		6 IUGR	
	1 RDS		4 prolazne tahipneje		1 hipoglikemija	10 neonatalnih žutica
	3 srčane greške		2 atrezije/stenoze GIT (GDM)	1 hipospadija (DM2)	1 multicistični bubreg (DM2)	1 hidrocefalus
	2 GDM	1 DM2				
	Prosječno trajanje hospitalizacije 51 dan					

Prosječna rodna masa ploda dijabetične trudnoće bila je 3437,78 g. Najniža rodna masa živorođenog novorođenčeta bila je 570 g, a najviša 5080 g. Najniža uopće zabilježena težina bila je 180g, u slučaju tzv. „missed abortion“-a pri 22 tjedna i 5 dana od zadnje menstruacije. Zabilježena su 102 novorođenčeta rođena kao hipertrofična (*Large for Gestational Age*) odnosno 14,85% novorođenčadi u uzorku, od kojih je 25 (3,64%) bilo makrosomno, odnosno rođeno s težinom većom od 4500 g. Distribucija hipertrofične novorođenčadi s obzirom na tip majčine šećerne bolesti prikazana je na **Slici 3a** i **3b**.



Slika 3a. Distribucija ukupnog broja hipertrofične novorođenčadi s obzirom na tip šećerne bolesti u trudnoći; **3b.** Prikaz podskupine makrosomne novorođenčadi

Karakteristike hipertrofične novorođenčadi, uz izdvojene podatke o hospitaliziranima na odjelu intenzivne i postintenzivne skrbi Zavoda za neonatologiju, prikazane su u **Tablici 12**.

Tablica 12. Karakteristike hipertrofične novorođenčadi

Hipertrofična novorođenčad n=102					
Tip šećerne bolesti majke	78 GDM	17 DM1	7 DM2		
Mrtvorodeni	0				
Blizanačke trudnoće	0				
Majka	24 primipare (4 vetuste)		42 vetuste (> 35g)		
	17 hiper- tenzivnih sindroma	3 s mikro- vaskularnim komplikacijama	2 pretile	1 hiper- lipoproteinemija	
Plod	15 prematurno rođenih		13 umjereno i kasno prematurni	2 vrlo prematurni	
	1 hidrocefalus (GDM)		2 srčane greške (GDM)		
Polihidramnij	6				
Tijek poroda	5 cefalopelvinih disproporcija	2 distocije ramena	1 „protrahirani porod“		
Vitalnost i pH umbilikalne krvi	0 prijetećih asfiksija	7 pH<7,20	7 Apgar <7 u 1'		
			6 Apgar <7 u 5'		
			1 pogoršanje na <7 u 5'		
Stav i položaj	3 u stavu zatkom		1 u stavu stopalima		
Porodaj carskim rezom	52				
Odjel intenzivne skrbi	22	11 GDM	9 DM1	23 DM1	
	3 Apgar <7 u 1'		0 dijagnoza asfiksije		
	3 Apgar <7 u 5'				
	1 pogoršanje na <7 u 5'				
	15 carskih rezova				
	6 prematurno rođenih (svi umjereno do kasno prematurni)				
	2 neonatalne žutice		2 prolazne tahipneje		
	1 srčana mana (GDM)		1 sumnja na stenozu GIT (GDM)		
	Prosječno trajanje hospitalizacije 5 dana				

Karakteristike hipotrofične novorođenčadi (bez posebno navedenog intrauterinog zastoja u rastu), uz istaknute posebnosti hospitaliziranih u Odjelu intenzivne i postintenzivne skrbi, prikazane su u **Tablici 13**.

Tablica 13. Karakteristike hipotrofične novorođenčadi

Hipotrofična novorođenčad n=33			
Tip šećerne bolesti majke	30 GDM		3 DM1
Mrtvorodeni	0		
Blizanačke trudnoće	4 (samo jedan par gdje su oba blizanca hipotrofna)		
Majka	14 primipare (3 vetuste)		8 vetusta (> 35g)
	4 hipertenzivnih sindroma	2 s mikro-vaskularnim komplikacijama	1 PCOS
Plod	1 rođen prematurno (skupina umjereno i kasno prematurnih)		
	1 hidrocefalus (GDM)	2 srčane greške (GDM)	
Polihidramnij	1		
Vitalnost i pH umbilikalne krvi	4 prijeteće asfiksije	1 pH<7,20	Apgar u 1' i 5' >7 za svu novorođenčad iz skupine
Stav i položaj	1 u stavu zatkom		
Porodaj carskim rezom	14		
Odjel intenzivne skrbi	5	4 GDM	1 DM1
	3 iz blizanačkih trudnoća (jedan hipotrofičan par)		
	2 carska reza		
	1 rođen prematurno (skupina umjereno do kasno prematurni)		
	1 neonatalna žutica		
	Prosječno trajanje hospitalizacije 9 dana		

Osobitosti novorođenčadi s dijagnozom intrauterinog zastoja u rastu (IUGR) prikazane su u zasebnoj tablici.

Tablica 14. Karakteristike novorođenčadi s postavljenom dijagnozom intrauterinog zastoja u rastu

Novorođenčad s intrauterinim zastojem u rastu n=26					
Tip šećerne bolesti majke	21 GDM	2 DM1	3 DM2		
Mrtvorodeni	2 (iz 2 blizanačke trudnoće)				
Blizanačke trudnoće	3 (samo jedan par gdje su oba blizanca hipotrofna)				
Majka	9 primipare	7 vetusta (> 35g)			
	11 hipertenzivnih sindroma	2 pretile			
Plod	14 prematurno rođenih	12 umjereno i kasno prematurni	1 vrlo prematurno	1 izrazito prematurno	
	1 sumnja na srčanu grešku (GDM)				
Vitalnost i pH umbilikalne krvi	4 prijeteće asfiksije	2 pH<7,20	4 Apgar <7 u 1'		
			3 Apgar <7 u 5'		
Stav i položaj	1 u stavu stopalima		1 u poprečnom položaju		
Porodaj carskim rezom	20				
Odjel intenzivne skrbi	12	9 GDM	2 DM1	1 DM2	
	4 Apgar <7 u 1'	1 asfiksija		1 periventrikularni ehodenzitet	
	3 Apgar <7 u 5'				
	0 iz blizanačkih trudnoća				
	11 carskih rezova				
	8 prematurno rođenih	6 umjereno i kasno prematurni	1 vrlo prematurno	1 izrazito prematurno	
	3 neonatalne žutice	2 RDS	1 apneja	1 hipoglikemija	
	1 ingvinskrotalna hernija (DM1)		Hipospadija (DM2)		
	Prosječno trajanje hospitalizacije 24,5 dana				

Prema Apgar indeksu vitalnosti novorođenčeta, ukupno 33 živorođene novorođenčadi imalo je manje od 8 bodova nakon prve minute od rođenja. Njih 28 proglašeno je umjereno asfiktičnim (3 do 7 bodova), a dvoje je imalo manje od 4 boda i stoga su im životne funkcije smatrane jako ometenima. Nakon pete minute postpartalno 20 novorođenčadi nastavilo je imati Apgar niži od 8, uz gotovo sveprisutni trend poboljšanja Apgar indeksa s obzirom na vrijeme; nakon 5. minute samo je jedno novorođenče, uz prisutnu srčanu manu, imalo pogoršanje Apgar indeksa iz povoljnog (>7) prema umjerenoj asfiksiji, a za jedno je zabilježeno pogoršanje Apgar indeksa unutar kategorije umjerene asfiksije. Od dvoje novorođenčadi s jako ometenim životnim funkcijama poslije jedne minute od poroda, jedno je u petoj postiglo broj bodova iznad 7, a drugo se pri tom mjerenju zabilježilo pak kao umjereno asfiktično. Od novorođenčadi s evidentiranim abnormalnostima u Apgar indeksu, 24 ih je primljeno na odjel intenzivnog liječenja. Karakteristike novorođenčadi s indeksom vitalnosti po Apgarovoj vrijednosti ispod 8 nakon jedne minute od poroda prikazane su u **Tablici 15.**

Tablica 15. Karakteristike novorođenčadi s Apgar indeksom <8 nakon prve minute od rođenja

Novorođenčad s indeksom vitalnosti po Apgarovoj nižim od 8 nakon jedne minute n=33					
Podskupina po Apgar indeksu	31 umjerena asfiksija (4-7)			2 jako ometene životne funkcije (<4)	
Tip šećerne bolesti majke	23 GDM	5 DM1	3 DM2	2 GDM	
Blizanačke trudnoće	2				
Majka	12 primipara		7 vetusta (> 35g)		
	5 hipertenzivnih sindroma		1 PCOS		
Plod	22 prematurno rođenih	13 umjereno i kasno prematurnih	7 vrlo prematurnih	2 izrazito prematurna	
	6 hipertrofičnih	4 IUGR	1 hipotrofično		
	2 srčane mane (GDM i DM2)		1 „malformatio fetus“ (GDM)		
Polihidramnij	1				
Tijek poroda	1 cefalopelvina disproporcija		2 distocije ramena		
Vitalnost i pH umbilikalne krvi	5 prijetećih asfiksija		9 pH<7,20		
Stav i položaj	4 u stavu zatkom	2 u stavu stopalima	1 u poprečnom položaju		
Porodaj carskim rezom	17				
Odjel intenzivne skrbi	22	17 GDM	2 DM1	3 DM2	
	1 iz blizanačkih trudnoća (jedan par)				
	12 carskih rezova	3 u stavu zatkom	1 u poprečnom položaju		
	15 rođeno prematurno	8 umjereno i kasno prematurnih	5 vrlo prematurnih	2 izrazito prematurna	
	4 asfiksije		2 periventrikularna ehodenziteta/leukomalacije		
	9 neonatalnih žutica	1 hipoglikemija		1 IUGR	
	8 RDS		1 apneja		
	2 hipospadije (GDM, DM2)	1 multicistični bubreg (DM2)	2 ingvinalne (ingvinoskrotalne) hernije (DM1, GDM)	1 atrezija anusa (GDM)	
	Prosječno trajanje hospitalizacije 25 dana				

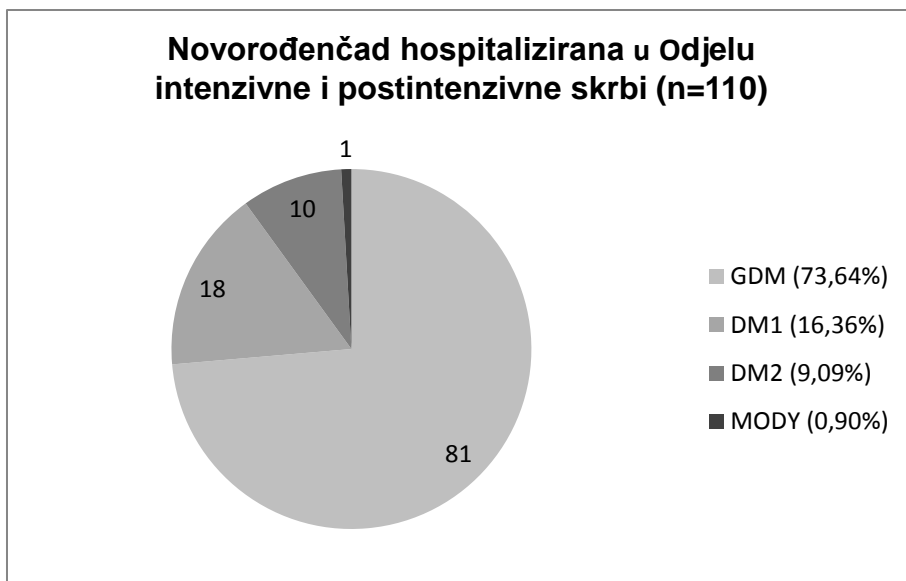
Kod 25 novorođenčadi zabilježen je abnormalni rezultat testa intraportalne pH-metrije iz uzorka umbilikalne krvi, odnosno pH niži od 7,20. 13 ih je rođeno iz trudnoća kompliciranih GDM (52,0%), 7 s DM1 (28,0%), a 5 DM2 (20,0%). U slučaju samo četvero novorođenčadi s abnormalnim rezultatom pH-metrije porod nije dovršen carskim rezom.

U **Tablici 16** izdvojene su relevantne komplikacije u trudnoći i porodu zabilježene za vrijeme trajanja porođaja u knjigu poroda.

Tablica 16. Karakteristike fetusa te prenatalnog i perinatalnog tijeka, s obzirom na tip šećerne bolesti tijekom trudnoće

Karakteristika fetusa, trudnoće, porođaja	n	Tip šećerne bolesti		
Srčana greška („vitium cordis“)	5	4 GDM1	1 DM2	
Hidrocefalus	4	4 GDM		
Unilateralna hidronefroza	1	GDM		
Abdominalna cista	1	GDM		
„Malformatio fetus“	1	GDM		
Polihidramnij	15	9 GDM	6 DM1	
Cefalopelvina disproporcija	27	25 GDM	1 DM1	1 DM2
Prijeteća asfiksija pri porodu	26	23 GDM	2 DM1	1 DM2
Distocija ramena	3	3 GDM		
Stav zatkom (pelvina/podolica)	30	24 GDM	4 DM1	2 DM1

Ukupno je 110 novorođenčadi dijabetičnih majki dalje hospitalizirano u intenzivnom i postintenzivnom odjelu Zavoda za neonatologiju (16,01%). Na **Slici 3** prikazan je broj novorođenčadi hospitalizirane na Zavodu s obzirom na tip majčine šećerne bolesti.



Slika 4. Novorođenčad hospitalizirana u Odjelu intenzivne i postintenzivne skrbi

Prosječno trajanje hospitalizacije iznosilo je 12 dana. Omjer ženske i muške novorođenčadi bio je 1:1,4. Prosječna rodna masa iznosila je 2894,76g, a prosječno trajanje gestacije bilo je 34+4. Osobitosti novorođenčadi iz ove skupine prikazane su u **Tablici 17**.

Tablica 17. Karakteristike novorođenčadi hospitalizirane u Odjelu intenzivne i postintenzivne skrbi Zavoda za neonatologiju

Novorođenčad hospitalizirana na odjelu intenzivne i postintenzivne skrbi (n=110)							
Šećerna bolest majke	81 GDM		18 DM1	10 DM2		1 MODY	
Gestacijska dob	57 terminska		45 umjereno i kasno prematurnih	6 vrlo prematurnih		2 izrazito prematurna	
Blizanci	11 (4 para)						
Rodna masa i dimenzije	16 hipertrofičnih		5 hipotrofičnih		12 IUGR		
Vitalnost i asfiksija	1'	Apgar 4-7	20	5 dijagnosticiranih asfiksija	4 potvrđene periventrikularne leukomalacije/ subependimalnog krvarenja		
		Apgar <4	2				
	5'	Apgar 4-7	13				
		Apgar <4	0				
1 pogoršanje Apgara unutar skupine, 1 pogoršanje s fiziološkog u 1'			4 GDM		2 GDM		
			1 DM1		2 DM2		
Porodaji carskim rezom	58		36 GDM	15 DM1		6 DM2	1 MODY
Položaj i stav	5 u stavu zatkom (1 rođen vaginalno)			1 u poprečnom položaju			
Porodajna trauma	1 (prijelom humerusa) (GDM)						
Respiratorni sistem	12 primjena surfaktanta		22 potrebe za mehaničkom ventilacijom	14 RDS		4 prolazne tahipneje	1 apneja
Komplikacije postnatalnog tijeka	3 hipoglikemije (2 GDM, 1 DM2)		22 žutica (15 GDM, 4 DM1, 3 DM2)			1 hipokalcemija (GDM)	
Malformacije i poremećaji organskih sustava	5 sa srčanom manom (GDM)	2 s atrezijom GIT (GDM)	2 hipo-spadije (1 GDM, 1 DM2)	1 s multi-cističnim bubregom (DM2)	2 ingvinalne hernije (1 GDM, 1 DM1)	1 hidrocefalus (GDM)	

Srčane mane novorođenčadi (n=5) hospitalizirane u Odjelu intenzivne skrbi uključivale su aortnu stenozu udruženu s mitralnom insuficijencijom, ventrikularni septalni defekt, desnu klijetku s dvostrukim izlazom (tzv. *double-outlet right ventricle*) i perzistentni Botallijev duktus. Naveden je i jedan slučaj „kompleksne“ srčane mane koja je rezultirala neimunskim hidropsom novorođenčeta.

5. RASPRAVA

Udio trudnoća u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Zagreb koje su bile komplicirane GDM ili predkonceptijskom šećernom bolesti iznosio je 17,48%: 14,90% za GDM, a 2,58% za predkonceptijsku šećernu bolest, koja je uključivala DM1, DM2 i MODY. Usporedba ove brojke sa statistikom na svjetskoj razini nije u potpunosti opravdana, uzevši u obzir neujednačenost kriterija za GDM diljem svijeta te epidemiološke razlike u zastupljenosti šećerne bolesti među različitim rasama i etničkim skupinama. Stručna internetska baza UpToDate, međutim, navodi podatak o zastupljenosti predkonceptijske šećerne bolesti od otprilike 1.8%, a GDM približno 7.5%(43). U Hrvatskom zdravstveno-statističkom ljetopisu za 2017. godinu zastupljenost GDM u ukupnom broju trudnoća bila je 4,5%, dakle značajno niža nego što je zabilježeno u ovom radu(4). Ovo je očekivan rezultat s obzirom na status Klinike kao referentnog centra za šećernu bolest u trudnoći.

GDM je u ovom uzorku predstavljao uvjerljivo najzastupljeniji oblik šećerne bolesti u trudnoći, čineći 85,21% od ukupnog broja promatrane novorođenčadi, što je u skladu sa svjetskom statistikom(3).

Od broja trudnica s predgestacijskom šećernom bolesti, najveća je bila zastupljenost oboljelih od šećerne bolesti tip 1 (66,33%), što je u skladu s većim udjelom DM1 u mlađoj populaciji, kojoj mahom pripadaju i roditelji.

Dok je udio blizanačkih trudnoća u ukupnom broju trudnoća na Klinici bio 2,7%, u slučaju dijabetičnih trudnoća ovaj je postotak bio nešto viši – 3,6% (u 83,33% blizanačkih trudnoća kompliciranih šećernom bolešću radilo se o GDM). Trudnica starijih od 35 godina (*gravida vetusta*) koje su bolovale od šećerne bolesti tijekom trudnoće bilo je 238 – 35,90% ukupnog broja dijabetičnih trudnoća. Od ovog broja 209 ili 87,82% imalo je dijagnozu GDM, dakle slično zastupljenosti GDM u svim dijabetičnim trudnoćama u uzorku, te udio starijih

trudnica oboljelih od GDM unutar svih trudnoća kompliciranih GDM nije znatno odudarao od statistike za sve tipove šećerne bolesti zajedno - 36,99%. Blizanačke trudnoće i starija životna dob trudnice navode se u literaturi kao nepromjenjivi rizični čimbenici za nastanak GDM, ali podatci u ovdje predstavljenom uzorku ne sugeriraju ovu povezanost, što je mogući rezultat relativno malog broja ispitanika u usporedbi s veličinom studija provedenih na svjetskoj razini.

Od poznatih rizičnih čimbenika za GDM, u ovom radu prikupljeni su i podatci o dijagnozi predkonceptijske pretilosti trudnice, kao i sindroma policističnih jajnika (PCOS). Zastupljenost PCOS bila je 1,51%, što je niže od one u općoj populaciji žena (4-21% prema Rotterdamskim kriterijima)(44) i može se objasniti nižom plodnosti koju ovo stanje podrazumijeva, kao i općeprihvaćenom primjenom hormonske kontracepcije u terapiji. Svega 0,60% trudnica bilo je pretilo, ali nisu dostupni točni podatci predkonceptijskog BMI koji bi omogućili detaljniju analizu ove povezanosti. S druge strane, sve pretile trudnice i trudnice s PCOS oboljele od dijabetesa imale su ili GDM ili DM2, patofiziološki srodne oblike šećerne bolesti.

Osim podataka o indeksu tjelesne mase majke (pogotovo prethodno začeću), izvori korišteni u ovom istraživanju nisu sadržavali podatke o glukoregulaciji u trudnoći, prije svega razine glikoziliranog hemoglobina HbA1c, kao ni dobitku na tjelesnoj masi tijekom trudnoće, što se u literaturi navodi kao dvije glavne odrednice nepovoljnih ishoda trudnoća kompliciranih šećernom bolešću.(26,45) Međutim, kao neizravan pokazatelj glukoregulacije, prema dosadašnjim saznanjima, može poslužiti kretanje rodne mase novorođenčadi, a (morbidna) pretilost, iako uz ponešto manjkave podatke, bila je uzeta u obzir kao jedan od relevantnih komorbiditeta trudnica.

Dijabetičnim trudnoćama pripadalo je 29,50% (n=82) poroda dovršenih prije punih 37 tjedana gestacije (ukupno 278). Prije punih 37 tjedana gestacije dovršeno je 12,37% dijabetičnih trudnoća, što je veći udio nego svih prijevremenih porođaja u ukupnom broju porođaja (7,33%). Ovo je u skladu s ranije utvrđenom činjenicom da šećerna bolest kao komplikacija trudnoće pridonosi prijevremenom rođenju, ali je sam udio prijevremenih poroda u skupini dijabetičnih trudnoća nešto manji nego što se spominje u literaturi (17,7%)(46). Najveći postotak prematurno rođene djece (83,70%, n=77) pripadao je podskupini srednje do kasno prematurne novorođenčadi.

Velik postotak prijevremeno rođene djece je kasnije boravio u Odjelu intenzivne i postintenzivne skrbi (57,61%, n=53), a prosječno trajanje hospitalizacije (51 dan) bilo je značajno dulje od prosjeka boravka sve novorođenčadi dijabetičkih trudnica (12 dana). Ovakvo stanje je očekivano, budući da prijevremeno rođena djeca u pravilu trebaju intenzivniju bolničku skrb radi same nedonošenosti, što uključuje respiratornu potporu (primjenu surfaktanta, mehaničke ventilacije i kisika), monitoriranje za moždano krvarenje putem ultrazvuka te žutice, hipoglikemije i ostalo. Većina ovih stanja dodatno je komplicirana majčinom šećernom bolešću.

Zabilježeno je 30 slučajeva stava zatkom. U skupini izrazito nedonošene novorođenčadi udio stavova zatkom bio je 20% (n=1), u skupini vrlo nedonošene novorođenčadi 10% (n=1), a u skupini umjereno i kasno nedonošene novorođenčadi 5,19% (n=4). 3,2% terminske djece rođeno je u stavu zatkom. Ovo je u skladu s očekivanom obrnutom povezanosti stava zatkom i gestacijske dobi na svjetskoj razini. Udio terminske novorođenčadi u stavu zatkom može se usporediti sa svjetskim postotkom od 3-4%. Unutar skupine izrazito prematurne novorođenosti broj stavova zatkom bio je manji od 25% navedenih u međunarodnoj literaturi(47). Međutim, trebalo bi se uzeti u obzir kako je broj novorođenčadi u ovoj skupini bio izrazito malen (n=5).

Udio mrtvorodne djece nešto je veći u slučaju dijabetičnih trudnoća (0,87%, n=6) nego u općoj populaciji djece rođene na Klinici (0,59%, n=23). Mrtvorodeni iz dijabetičnih trudnoća činili su 26,09% sve mrtvorodne djece, što govori o utjecaju ove komplikacije trudnoće na perinatalni ishod. Mrtvorodeni su bili rezultat trudnoća kompliciranih isključivo GDM ili DM1 (u omjeru 2:1). Prema podacima iz literature, mrtvorodenost se u DM1 pojavljuje udjelom 0,6-2,6%, u DM2 1,2-2,9%, a u GDM 0,7-1,5%(48), dok su u uzorku zabilježeni postotci iznosili 2,9% za DM1 i 0,68% za GDM, a mrtvorodenih u skupini DM2 trudnoća nije bilo. Dok je izgledno da je uzorak premalen kako bi se uočio učinak DM2 na mrtvorodenost, manjak zastupljenosti u ovom slučaju mogao bi se povezati i s činjenicom kako mikrovaskularne komplikacije šećerne bolesti, načelno povezane s trajanjem bolesti i kroničnom hiperglikemijom, u ovom uzorku nisu bile prisutne u trudnica oboljelih od DM2. Iz ovog bi se moglo pretpostaviti kako je u slučaju trudnica s DM2 bolest trajala kraće i time se patološke promjene na cirkulaciji, značajnog utjecaja na perinatalni ishod, nisu uspjele razviti u mjeri u kojoj su zastupljene kod trudnica s DM1. Još jedan podatak koji govori u prilog ove pretpostavke jest i da su mrtvorodena nedonoščad gestacije ispod 28 tjedana također iz slučajeva GDM i DM1.

Jedna od najčešćih karakteristika novorođenčeta dijabetične majke je makrosomija, odnosno hipetrofija novorođenčeta. U proučavanom uzorku ukupno 102 novorođenčeta bila su hipertrofična, odnosno 14,85%, a unutar ove skupine bilo je 3,64% (n=25) makrosomne novorođenčadi rodne mase iznad 4500g. Iz trudnoća kompliciranih GDM bilo je rođeno 76,47% (n=78) hipertrofične novorođenčadi, što je nešto manji postotak nego u čitavom uzorku. Prema svjetskoj literaturi, kako je spomenuto u prijašnjem tekstu, hipetrofija, odnosno makrosomija, može se smatrati funkcijom majčine glikemije(26). Budući da je postotak makrosomne novorođenčadi nešto niži nego što prijavljuje svjetska literatura (najniže 15%) (49), ovi podatci ukazuju na generalno kvalitetan standard glukoregulacije tijekom trudnoće u

uzorku. Uz to je moguće kako omjer zastupljenosti pojedinih tipova majčine šećerne bolesti unutar skupine hipertrofične novorođenčadi u nekoj mjeri govori o uspješnosti održavanja euglikemije među pojedinim skupinama. Uz ovakve rezultate, očekivala bi se nešto manja zastupljenost GDM u lošim perinatalnim ishodima u uzorku novorođenčadi. Uistinu, udio prematurno rođene novorođenčadi iz trudnoća kompliciranih GDM bio je 78,26% (n=72), s Apgar indeksom vitalnosti novorođenčeta nižim od 8 nakon prve minute od rođenja 69,70% (n=23), a hospitaliziranih na odjelu intenzivne i postintenzivne skrbi 73,63% (n=81). S druge strane, u slučaju prijeteće asfiksije pri porodu novorođenčad majki oboljelih od GDM zauzimala su neznatno veći udio (88,46%, n=23) nego u čitavom uzorku, a u 4 od 5 dijagnosticiranih asfiksija u novorođenčadi hospitaliziranoj u Odjelu intenzivne skrbi radilo se o novorođenčetu iz GDM trudnoće. U kontekstu kliničkih karakteristika dijabetičke fetopatije i evidentiranih malformacija, GDM je brojčano gotovo uvijek na prvom mjestu (apsolutni broj novorođenčadi iz GDM trudnoća je svakako najveći), ali najčešće nema dovoljan broj slučajeva kako bi se mogao uspostaviti pouzdan omjer raspodjele karakteristika prema tipu majčinog dijabetesa.

Iznenadjuće je da je jedina zabilježena porođajna trauma (prijelom humerusa) opažena na djetetu normalne rodne mase za gestacijsku dob koje je, štoviše, rođeno carskim rezom iz blizanačke trudnoće. Udio carskih rezova u ukupnom broju dijabetičnih poroda bio je 42,84%, što je gotovo dvostruko više od hrvatskog prosjeka iz 2017. godine (24,1%)(4). Ovaj je udio još veći u podskupini hipertrofične novorođenčadi (50,98%), koja je također sadržavala 2 od ukupno 3 slučaja distocije ramena u čitavom uzorku. Za usporedbu, udjeli carskih rezova u dijabetičnim trudnoćama u Kanadi (Ontario) kreću se između 37 i 45%(50). Ovo bi moglo sugerirati kako visoka stopa carskih rezova djelomično smanjuje povezanost fetalne hipertrofije, posebice makrosomije, s porođajnom traumom, budući da manji udio hipertrofične novorođenčadi prolazi kroz uski porođajni kanal. S druge strane, samo 5 od

ukupno 27 zabilježenih slučajeva cefalopelvine disproporcije (18,52%) nalazilo se u skupini hipetrofične novorođenčadi, što uzrok cefalopelvine disproporcije prebacuje na majčinske uzroke (primjerice, preuska zdjelica), za što pak ne postoji dovoljno podataka, niti je tema ovog rada. S druge strane, zastupljenost cefalopelvine disproporcije u broju mrtvorodene djece znatno je viša na 39%, što govori o znatnom utjecaju ove komplikacije trudnoće na njezin konačni ishod.

Udio hipertenzivnih sindroma (kronične arterijske hipertenzije, gestacijske hipertenzije, preeklampsije i eklampsije) i mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti (zbroj $n=6$) u broju hipotrofične novorođenčadi bio je 18,18%, a u grupi novorođenčadi s dijagnozom intrauterinog zastoja u rastu (IUGR) udio hipertenzivnih sindroma majke bio je 42,31% ($n=11$), dok mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti u ovoj skupini nije bilo. Hipertenzivni sindromi majke i mikrovaskularne komplikacije šećerne bolesti mogli bi se smatrati pokazateljima posteljичne cirkulacije i samim time utjecati na rodnu masu novorođenčadi. Prosječna dužina boravka u intenzivnoj skrbi novorođenčadi koja su označena kao hipotrofična prema Fentonovim percentilnim krivuljama iznosila je 9 dana ($n=5$, 15,15%), dok je u slučaju novorođenčadi s dijagnozom IUGR trajanje hospitalizacije bilo gotovo trostruko dulje, 24,5 dana ($n=12$, 46,15%). Ovi podatci ukazuju na teži postnatalni tijek novorođenčadi s intrauterinim zastojem u rastu. Iako je zabilježen jednak broj prijetećih asfiksija u porodu između ove dvije skupine ($n=4$), iz kliničkih pojedinosti prikupljenih iz evidencije s odjela intenzivne skrbi ova distinkcija je uočljiva: evidentirane su 3 neonatalne žutice, 3 sindroma respiratornog distresa (RDS), 1 apneja i 1 slučaj hipoglikemije. Uz to, 53,85% ($n=14$) novorođenčadi s IUGR bila je nedonoščad. Za usporedbu, u drugoj skupini nalazilo se samo jedno nedonošče, a među hospitaliziranim na odjelu intenzivne njege zabilježena je samo jedna neonatalna žutica. Navedeni podatci ukazuju na postojanje

čimbenika koji uzrokuju i potpomažu intrauterini zastoje u rastu i postnatalni tijekom novorođenčadi kojima je dijagnosticiran, mimo šećerne bolesti majke.

Zanimljivo je kako je svega 9 novorođenčadi s Apgar indeksom 4-7 (od ukupno 28 s tim nalazom – 32,14%) imalo patološki rezultat intraportalne pH-metrije iz umbilikalne krvi. Štoviše, za četrnaestero novorođenčadi koje će kasnije imati nepovoljne Apgar indekse (uključujući oba novorođenčeta s Apgar indeksom nižim od 3) pH-metrija nije bila učinjena, što upućuje na potrebu za izrazitim stupnjem pripravnosti pri neposrednom postpartalnom zbrinjavanju djece dijabetičnih majki. Valja istaknuti kako je novorođenčad majki s predkonceptijskom šećernom bolesti bila podjednako zastupljena kao i novorođenčad majki oboljelih od GDM u skupini s pH umbilikalne krvi nižim od 7,20 (48% naprema 52%).

Najveći udio nepovoljnih Apgar indeksa uočen je u slučaju trudnoća kompliciranih šećernom bolesti tip 2 (9,68%), ali ova je skupina trudnoća također najmanje zastupljena po brojnosti u uzorku (n=31), što znači da je upitno je li ova brojka statistički značajna. S druge strane, kako je ranije istaknuto, najmanji udio Apgar indeksa u kategoriji umjerene asfiksije zabilježen je za skupinu novorođenčadi rođene iz trudnoća kompliciranih GDM, koja je također i najbrojnija skupina u uzorku (3,93% od 585 novorođenčadi). Ipak, oba novorođenčeta koja su nakon prve minute od rođenja imala Apgar indeks niži od 4 rođena su iz trudnoća kompliciranih GDM. Prije termina rođeno je 66,67% novorođenčadi nepovoljnog Apgar indeksa jednu minutu nakon rođenja. Sva (n=2) preživjela izrazito prematurna novorođenčad imala je nepovoljni indeks vitalnosti po Apgarovoj, a za skupinu jako prematurne taj je udio iznosio 70%. U skupini umjereno i kasno prijevremeno rođene djece ovaj je udio bio samo 16,88%, pri čemu je uočljiv utjecaj trajanja gestacije na vitalnost novorođenčeta postnatalno. Za 66,67% (n=22) novorođenčadi nepoželjnog Apgar indeksa nakon prve minute procijenjena je potreba za hospitalizacijom na odjelu intenzivne skrbi. Tijekom boravka 8 je novorođenčadi imalo dijagnozu sindroma respiratornog distresa (24,24%) i za upola toliko

zabilježena je dijagnoza asfiksije (12,12%), što je 15,34% od ukupnog broja dijagnosticiranih asfiksija (ukupno 26). Kod dvoje (6,6%) su ultrazvučnom dijagnostikom ustanovljeni periventrikularni ehodenziteti, odnosno leukomalacija.

Od čitave skupine hospitaliziranih u Odjelu intenzivne skrbi (n=110), 12 je primilo surfaktant (10,91%). Veći broj (n=22, 20%) novorođenčadi imao je potrebu za mehaničkom ventilacijom. RDS je prema otpusnim dijagnozama imalo ukupno 15 novorođenčadi (13,64%). Prema nekim pokazateljima, ovaj broj je nešto viši nego u svijetu(51), ali budući da je incidencija RDS-a snažno povezana s nedonošenosti, a udio je nedonošenih u ovom uzorku bio iznad prosjeka, radi utjecaja šećerne bolesti majke na novorođenče, ovakvo stanje stvari nije u potpunosti neočekivano.

Od karakteristika dijabetičke fetopatije najčešće se javljala neonatalna žutica (3,2%, n=22), a nije zabilježen niti jedan slučaj hipomagnezemije. Najzastupljenije malformacije bile su one kardiovaskularnog sustava, odnosno srčane mane (0,73%, n=5).

Nije registriran niti jedan slučaj rane neonatalne smrti u promatranom uzorku.

6. ZAKLJUČAK

Opisani rezultati trudnoća kompliciranih šećernom bolesti potvrđuju povezanost vrijednosti glikemije trudnica s perinatalnim ishodima i ističu važnost održavanja euglikemije u prenatalnoj skrbi ovih trudnica. Na dobru kvalitetu ove skrbi u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb, kao i skrbi za samu novorođenčad, ukazuju relativno niski udio nepoželjnih neonatalnih ishoda poput makrosomije i povezanih komplikacija poput porođajnih ozljeda te prirođenih malformacija, ozbiljnih komplikacija postnatalnog tijeka, kao i izostanak rane fetalne smrti. Važno je, s druge strane, unatoč velikom napretku znanosti i moderne kliničke prakse, šećernu bolest i dalje držati ozbiljnom komplikacijom trudnoće i provoditi dodatna klinička istraživanja na populacijama trudnica i novorođenčadi kako bi se razvijale još bolje i prikladnije smjernice za dijagnostiku i skrb u susret mijenjajućoj epidemiološkoj slici populacije i svjetskoj epidemiji šećerne bolesti.

7. ZAHVALE

Na vodstvu, savjetima i pomoći, velikom uloženom trudu i vremenu tijekom pisanja ovog diplomskog rada, te ugodnosti, susretljivosti i strpljenju bez iznimke, zahvaljujem svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Emilji Juretić, dr. med. Zahvaljujem i ostalom osoblju Odjela neonatologije i perinatologije Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb, posebice dr. Josipu Jurasu, što su mi omogućili da provodim ovo istraživanje u prostoru njihove djelatnosti, uz puno razumijevanja za sva moja pitanja i zamolbe. Naposljetku, beskrajno se zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima, mom neiscrpnom izvoru podrške, motivacije i sreće. U trenucima kada mi je bilo najpotrebnije, kako za vrijeme pisanja ovog diplomskog rada, tako i tijekom čitavog studija medicine, zahvaljujem se što su bili ono što me držalo na pravom putu.

8. LITERATURA

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, i ostali. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 01. travanj 2018. [citirano 14. svibanj 2019.];138:271–81. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822718302031>
2. International Diabetes Federation [Internet]. Brussels (BE): IDF 1950 – IDF members: Croatia; [ažurirano 2017.; pristupljeno 15.5.2019.] [Internet]. International Diabetes Federation Europe. 2019 [citirano 15. svibanj 2019.]. Dostupno na: <https://idf.org/our-network/regions-members/europe/members/127-croatia.html>
3. Metelko, Z, Pavlic´-Renar I. Insulin and Oral Hypoglycemic Agents in Pregnancy. U: *Diabetology of Pregnancy* [Internet]. Basel: KARGER; 2005 [citirano 10. lipanj 2019.]. str. 206–13. Dostupno na: <https://www.karger.com/Article/FullText/87423>
4. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2017. | Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. [citirano 16. svibanj 2019.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2017/>
5. American Diabetes Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 01. siječanj 2014. [citirano 16. svibanj 2019.];37 Suppl 1(Supplement 1):S81-90. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24357215>
6. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diab Rep* [Internet]. 07. siječanj 2016. [citirano 18. svibanj 2019.];16(1):7. Dostupno na: <http://link.springer.com/10.1007/s11892-015->

7. Hunt KJ, Schuller KL. The Increasing Prevalence of Diabetes in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. lipanj 2007. [citirano 15. svibanj 2019.];34(2):173. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572266>
8. HAPO Study Cooperative Research Group. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. srpanj 2002. [citirano 16. svibanj 2019.];78(1):69–77. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12113977>
9. McIntyre HD, Sacks DA, Barbour LA, Feig DS, Catalano PM, Damm P, i ostali. Issues With the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Early Pregnancy. *Diabetes Care* [Internet]. siječanj 2016. [citirano 18. svibanj 2019.];39(1):53–4. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26519336>
10. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* [Internet]. 01. siječanj 2018. [citirano 16. svibanj 2019.];41(Supplement 1):S13–27. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29222373>
11. Đelmiš J, Ivanišević M, Juras J, Herman M. *Gynaecologia et perinatologia : journal for gynaecology, perinatology, reproductive medicine, and ultrasonic diagnostics*. [Internet]. Sv. 19, *Gynaecologia et perinatologia : journal for gynaecology, perinatology, reproductive medicine and ultrasonic diagnostics*. Mladost; 2010 [citirano 16. svibanj 2019.]. 86–89 str. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/68422>
12. Josip Đelmiš Slavko Orešković i suradnici. *Fetalna medicina i opstetricija*. Zagreb: Medicinska Naklada; 2014. XV, 718 str. : ilustr.; 28 cm.

13. Murthy EK, Pavlič-Renar I, Metelko Ž. Diabetes and pregnancy. *Diabetol Croat.* 2002.;31:131–46.
14. Bianchi C, de Gennaro G, Romano M, Aragona M, Battini L, Del Prato S, i ostali. Pre-pregnancy obesity, gestational diabetes or gestational weight gain: Which is the strongest predictor of pregnancy outcomes? *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. listopad 2018. [citirano 04. lipanj 2019.];144:286–93. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30189224>
15. Ruiz-Palacios M, Ruiz-Alcaraz AJ, Sanchez-Campillo M, Larqué E. Role of Insulin in Placental Transport of Nutrients in Gestational Diabetes Mellitus. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 2017. [citirano 19. svibanj 2019.];70(1):16–25. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28110332>
16. Blum AK. Insulin Use in Pregnancy: An Update. *Diabetes Spectr* [Internet]. svibanj 2016. [citirano 19. svibanj 2019.];29(2):92–7. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27182178>
17. Feig DS, Moses RG. Metformin therapy during pregnancy: good for the goose and good for the gosling too? *Diabetes Care* [Internet]. 01. listopad 2011. [citirano 18. svibanj 2019.];34(10):2329–30. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21949224>
18. Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 10. rujan 2017. [citirano 20. svibanj 2019.];40(9):899–909. Dostupno na: <http://link.springer.com/10.1007/s40618-016-0607-5>
19. Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an

- updated overview. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 10. rujun 2017. [citirano 26. ožujak 2019.];40(9):899–909. Dostupno na: <http://link.springer.com/10.1007/s40618-016-0607-5>
20. Fetita L-S, Sobngwi E, Serradas P, Calvo F, Gautier J-F. Consequences of Fetal Exposure to Maternal Diabetes in Offspring. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 01. listopad 2006. [citirano 26. veljača 2019.];91(10):3718–24. Dostupno na: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2006-0624>
21. McGrath RT, Glastras SJ, Hocking SL, Fulcher GR. Large-for-Gestational-Age Neonates in Type 1 Diabetes and Pregnancy: Contribution of Factors Beyond Hyperglycemia. *Diabetes Care* [Internet]. 20. kolovoz 2018. [citirano 04. lipanj 2019.];41(8):1821–8. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30030258>
22. Rao R, Sen S, Han B, Ramadoss S, Chaudhuri G. Gestational Diabetes, Preeclampsia and Cytokine Release: Similarities and Differences in Endothelial Cell Function. U: *Advances in experimental medicine and biology* [Internet]. 2014 [citirano 02. lipanj 2019.]. str. 69–75. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25015801>
23. Rizk DE, Mustafa N, Thomas L. The prevalence of urinary tract infections in patients with gestational diabetes mellitus. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* [Internet]. 2001. [citirano 02. lipanj 2019.];12(5):317–21; discussion 321-2. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11715998>
24. Moore L. 263: Diabetes and polyhydramnios. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 01. siječanj 2011. [citirano 28. travanj 2019.];204(1):S112. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937810015401>
25. Moore LE. Amount of polyhydramnios attributable to diabetes may be less than

- previously reported. *World J Diabetes* [Internet]. 15. siječanj 2017. [citirano 28. travanj 2019.];8(1):7–10. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28138359>
26. Rackham O, Paize F, Weindling AM. Cause of Death in Infants of Women with Pregestational Diabetes Mellitus and the Relationship with Glycemic Control. *Postgrad Med* [Internet]. 13. srpanj 2009. [citirano 04. lipanj 2019.];121(4):26–32. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19641265>
 27. Đelmiš J, Kurjak A, Orešković S. *Porodništvo*. Zagreb: Medicinska Naklada; 2009. 365–373 str.
 28. Mardešić D. *Pedijatrija*. 8th izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016. 309–402 str.
 29. Kliegman R, St. Geme J. *Nelson's Textbook of Pediatrics*. 2019. 4264 str.
 30. Voormolen DN, de Wit L, van Rijn BB, DeVries JH, Heringa MP, Franx A, i ostali. Neonatal Hypoglycemia Following Diet-Controlled and Insulin-Treated Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. srpanj 2018. [citirano 05. lipanj 2019.];41(7):1385–90. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29654142>
 31. Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, Cowan FM. Patterns of Cerebral Injury and Neurodevelopmental Outcomes After Symptomatic Neonatal Hypoglycemia. *Pediatrics* [Internet]. 01. srpanj 2008. [citirano 11. lipanj 2019.];122(1):65–74. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18595988>
 32. Kerstjens JM, Bocca-Tjeertes IF, de Winter AF, Reijneveld SA, Bos AF. Neonatal Morbidities and Developmental Delay in Moderately Preterm-Born Children. *Pediatrics* [Internet]. 01. kolovoz 2012. [citirano 11. lipanj 2019.];130(2):e265–72. Dostupno na: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2012-0079>

33. Mortier I, Blanc J, Tosello B, Gire C, Bretelle F, Carcopino X. Is gestational diabetes an independent risk factor of neonatal severe respiratory distress syndrome after 34 weeks of gestation? A prospective study. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 25. prosinac 2017. [citirano 04. lipanj 2019.];296(6):1071–7. Dostupno na: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-017-4505-7>
34. Subiabre M, Silva L, Toledo F, Paublo M, López MA, Boric MP, i ostali. Insulin therapy and its consequences for the mother, foetus, and newborn in gestational diabetes mellitus. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. rujanj 2018. [citirano 04. lipanj 2019.];1864(9):2949–56. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29890222>
35. Gomes D, von Kries R, Delius M, Mansmann U, Nast M, Stubert M, i ostali. Late-pregnancy dysglycemia in obese pregnancies after negative testing for gestational diabetes and risk of future childhood overweight: An interim analysis from a longitudinal mother–child cohort study. *Myers JE, urednik. PLOS Med* [Internet]. 29. listopad 2018. [citirano 02. lipanj 2019.];15(10):e1002681. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30372451>
36. Castelijns B, Hollander K, Hensbergen J, IJzerman R, Valkenburg-van den Berg A, Twisk J, i ostali. Peripartum fetal distress in diabetic women: a retrospective case-cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 14. prosinac 2018. [citirano 04. lipanj 2019.];18(1):228. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29898693>
37. Kekäläinen P, Juuti M, Walle T, Laatikainen T. Pregnancy planning in type 1 diabetic women improves glycemic control and pregnancy outcomes. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 17. srpanj 2016. [citirano 04. lipanj 2019.];29(14):2252–8. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26364952>

38. H. Nagy K, Pomucz J, Varga R, Szabó E, Soltész G. Anthropometric data, fetal and neonatal complications in infants of diabetic mothers. Results of a 10-year retrospective study. *Orv Hetil* [Internet]. 03. veljača 2013. [citirano 11. lipanj 2019.];154(5):172–7. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23395742>
39. Bashir M, Dabbous Z, Baagar K, Elkhatib F, Ibrahim A, Brich S-A, i ostali. Type 2 diabetes mellitus in pregnancy: The impact of maternal weight and early glycaemic control on outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. veljača 2019. [citirano 04. lipanj 2019.];233:53–7. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30572188>
40. Sperling J, Maggio L, Has P, Daley J, Khander A, Coustan D. Prenatal Care Adherence and Neonatal Intensive Care Unit Admission or Stillbirth among Women with Gestational and Preexisting Diabetes Mellitus. *Am J Perinatol* [Internet]. 15. siječanj 2018. [citirano 04. lipanj 2019.];35(02):103–9. Dostupno na: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0037-1603343>
41. Chou J. PediTools: Fenton 2013 Growth Calculator for Preterm Infants [Internet]. 2013 [citirano 11. lipanj 2019.]. Dostupno na: <https://peditools.org/fenton2013/index.php>
42. Fahey J, King TL. Intrauterine Asphyxia: Clinical Implications for Providers of Intrapartum Care. *J Midwifery Womens Health* [Internet]. 12. studeni 2005. [citirano 06. lipanj 2019.];50(6):498–506. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260364>
43. Infants of women with diabetes - UpToDate [Internet]. [citirano 10. lipanj 2019.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/infants-of-women-with-diabetes>
44. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria,

- prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 01. srpanj 2016. [citirano 10. lipanj 2019.];106(1):6–15. Dostupno na:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27233760>
45. Ladfors L, Shaat N, Wiberg N, Katararou A, Berntorp K, Kristensen K. Fetal overgrowth in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* [Internet]. 2017. [citirano 10. lipanj 2019.];12(11):e0187917. Dostupno na:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29121112>
46. Köck K, Köck F, Klein K, Bancher-Todesca D, Helmer H. Diabetes mellitus and the risk of preterm birth with regard to the risk of spontaneous preterm birth. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 11. rujan 2010. [citirano 11. lipanj 2019.];23(9):1004–8. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20059440>
47. Gray CJ, Shanahan MM. Breech Presentation [Internet]. *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2019 [citirano 10. lipanj 2019.]. Dostupno na:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28846227>
48. Dudley DJ. Diabetic-Associated Stillbirth: Incidence, Pathophysiology, and Prevention. *Clin Perinatol* [Internet]. prosinac 2007. [citirano 11. lipanj 2019.];34(4):611–26. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0095510807000711>
49. KC K, Shakya S, Zhang H. Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 2015. [citirano 11. lipanj 2019.];66(2):14–20. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26045324>
50. Booth GL, Lipscombe LL, Bhattacharyya O, Feig DS, Shah BR, Johns A, i ostali. The POWER Study (Project for an Ontario Women’s Health Evidence-Based Report). Chapter 9: Diabetes [Internet]. Toronto; 2019. Dostupno na:

<http://www.powerstudy.ca/power-report/volume2/diabetes/>

51. Schraufnagel DE. Breathing in America: Diseases, Progress, and Hope. Respiratory Distress Syndrome of the Newborn [Internet]. 1. izd. New York, NY: American Thoracic Society; 2010 [citirano 10. lipanj 2019.]. 197–205 str. Dostupno na: <https://www.thoracic.org/patients/patient-resources/breathing-in-america/resources/chapter-19-respiratory-distress-syndr.pdf>

9. PRILOZI

9.1. Popis tablica

1. **Tablica 1.** Rizični čimbenici za nastanak gestacijskog dijabetes melitusa. Prema: Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. (2017.).....8
2. **Tablica 2.** Indeks vitalnosti novorođenčeta po Apgarovoj. Prema: iz Mardešić i sur., Pedijatrija (Školska knjiga, Zagreb, 2016.).....17
3. **Tablica 3.** Pregled trudnoća i poroda s obzirom na tip dijabetesa tijekom trudnoće.....18
4. **Tablica 4.** Distribucija komorbiditeta tipično povezanih sa šećernom bolesti, s obzirom na tip šećerne bolesti tijekom trudnoće.....19
5. **Tablica 5.** Distribucija i zastupljenost hipertenzivnih sindroma tijekom trudnoće unutar uzorka, s obzirom na tip šećerne bolesti.....19
6. **Tablica 6.** Prikaz mikrovaskularnih komplikacija prisutnih kod trudnica oboljelih od šećerne bolesti.....20
7. **Tablica 7.** Karakteristike mrtvorodenih plodova dijabetičnih trudnoća.....21
8. **Tablica 8.** Karakteristike blizanačkih trudnoća kompliciranih šećernom bolesti.....21
9. **Tablica 9.** Prikaz karakteristika novorođenčadi rođene u kategoriji izrazito prematurnih.....24
10. **Tablica 10.** Prikaz karakteristika novorođenčadi rođene u kategoriji vrlo prematurnih.....24
11. **Tablica 11.** Prikaz karakteristika novorođenčadi rođene u kategoriji umjereno do kasno prematurnih.....25
12. **Tablica 12.** Karakteristike hipertrofične novorođenčadi.....27

13. Tablica 13. Karakteristike hipotrofične novorođenčadi.....	28
14. Tablica 14. Karakteristike novorođenčadi s postavljenom dijagnozom intrauterinog zastoja u rastu.....	29
15. Tablica 15. Karakteristike novorođenčadi s Apgar indeksom vitalnosti novorođenčadi vrijednosti niže od 8 nakon prve minute od rođenja.....	31
16. Tablica 16. Karakteristike fetusa te prenatalnog i perinatalnog tijeka, s obzirom na tip šećerne bolesti tijekom trudnoće.....	32
17. Tablica 17. Karakteristike novorođenčadi hospitalizirane u Odjelu intenzivne i postintenzivne skrbi Zavoda za neonatologiju.....	34

9.2. Popis slika

1. **Slika 1.** Prikaz sljedovnika za dijagnostiku šećerne bolesti u trudnoći. Prema: Đelmiš I, Ivanišević M, Juras J, Herman M. Dijagnoza hiperglikemije u trudnoći. (2010.).....4
2. **Slika 2.** Dijagram distribucije prijevremenih poroda (n=82) s obzirom na tip šećerne bolesti majke.....23
3. **Slika 3a.** Distribucija ukupnog broja hipertrofične novorođenčadi s obzirom na tip šećerne bolesti u trudnoći.....26
Slika 3b. Prikaz podskupine makrosomne novorođenčadi.....26
4. **Slika 4.** Novorođenčad hospitalizirana u Odjelu intenzivne i postintenzivne skrbi.....33

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 7. veljače 1995. godine u Zagrebu, gdje sam i završila osnovnoškolsko obrazovanje u Osnovnoj školi Dragutina Domjanića, a srednjoškolsko u Gimnaziji Lucijana Vranjanina. Od najranije dobi učila sam engleski jezik, kojeg danas govorim na razini C2 razini (prema Cambridge ESOL certifikatima), a također se služim i njemačkim i francuskim jezikom. Tijekom srednje škole sudjelovala sam na državnim natjecanjima iz engleskog i latinskog jezika, matematike i geografije. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam u akademskoj godini 2013./2014. Za vrijeme studija pridonosila sam znanstvenom radu na Zavodu za endokrinologiju i bolesti metabolizma Mladen Sekso pri KBC „Sestre Milosrdnice“ i u sklopu toga sudjelovala na 8. Hrvatskom endokrinološkom kongresu u Opatiji 2017. godine s posterom na temu „DeQuervain's thyroiditis associated with an acute infection with Rickettsia Conorii: a case report“. U akademskoj godini 2014./2015. te 2015./2016. djelovala sam kao demonstrator na Katedri za anatomiju, a potomje godine i na Katedri za histologiju. Tijekom akademske godine 2018./2019. obavljam demonstratorsku dužnost i u sklopu Katedre za pedijatriju, u Zavodu za neonatologiju u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb. Uz to, aktivan sam član udruge hrvatskih studenata medicine CroMSIC, posebice kao edukator u nagrađivanom projektu „Pogled u sebe“ za promicanje svijesti o mentalnom zdravlju u zagrebačkim srednjim školama te jedan od organizatora prvog studentskog kongresa posvećenog ovoj temi, pod nazivom „Slušam te“. U kolovozu 2018. godine bila sam dijelom međunarodne razmjene studenata medicine pod pokroviteljstvom IFMSA (*International Federation of Medical Students' Associations*) u bolnici Motol pri Drugom medicinskom fakultetu u Pragu, Republika Češka, na odjelu Neonatologije.