

# Čimbenici rizika i perinatalni ishod kod blizanačkih trudnoća kompliciranih gestacijskim dijabetesom

---

Džanija, Irena

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:105:097277>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-08**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Irena Džanija**

**Čimbenici rizika i perinatalni ishod kod  
blizanačkih trudnoća kompliciranih  
gestacijskim dijabetesom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za perinatalnu medicinu Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb pod vodstvom dr.sc. Vesne Sokol Karadjole, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## **POPIS KRATICA**

BCBA – bikorijati biamnijati

FET – transfer smrznutih embrija / krioembriotranfer (eng. *Frozen embryo transfer*)

GDM – gestacijski dijabetes melitus

ITM – indeks tjelesne mase (eng. *BMI – Body mass index*)

IUD – intrauterina smrt (eng. *Intrauterine death*)

IVF – in vitro oplodnja (eng. *In vitro fertilization*)

IVH – intraventrikularno krvarenje (eng. *Intraventricular hemorrhage*)

MCA-PSV – vršna sistolička vrijednost srednje moždane arterije (eng. *Middle cerebral artery peak systolic velocity*)

MCBA – monokorijati biamnijati

NEC – nekrotizirajući enterokolitis (eng. *Necrotizing enterocolitis*)

pPROM – prijevremena ruptura ovoja (eng. *Preterm premature rupture of membranes*)

RDS – sindrom respiratornog distresa (eng. *Respiratory distress syndrome*)

ROP – retinopatija nedonoščadi (eng. *Retinopathy of prematurity*)

sIUGR – selektivni intrauterini zastoje rasta (eng. *Selective intrauterine growth restriction*)

TAPS – sindrom fetalne anemije i policitemije (eng. *Twin anemia polycythemia sequence*)

TTTS – međublizanački transfuzijski sindrom (eng. *Twin to twin transfusion syndrome*)

## **SADRŽAJ**

UVOD .....	1
GESTACIJSKI DIJABETES .....	5
MATERIJALI I METODE .....	6
REZULTATI .....	9
RASPRAVA .....	17
ZAKLJUČAK .....	19
ZAHVALE.....	20
LITERATURA.....	21
POPIS SLIKA.....	24
POPIS TABLICA .....	25
ŽIVOTOPIS.....	26

## **SAŽETAK**

### **Čimbenici rizika i perinatalni ishod kod blizanačkih trudnoća kompliciranih gestacijskim dijabetesom**

**Cilj:** Cilj ovog retrospektivnog istraživanja je ustanoviti povezanost gestacijskog dijabetesa melitusa (GDM) s patološkim ishodima blizanačkih trudnoća te ustanoviti faktore rizika za razvoj GDM kod trudnica s blizanačkom trudnoćom.

**Metode:** Ovom studijom u analizu je uključeno 297 blizanačkih trudnoća porođenih u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb u periodu od 01. siječnja 2019. do 31. prosinca 2021. godine. Isključnim kriterijima iz istraživanja su isključene sve blizanačke trudnoće pobačene / porođene prije 28tjedna gestacije, ispitanice kojima nije učinjen oGTT test te majke blizanaca s preegzistentnim dijabetesom melitusom. Dijagnoza gestacijskog dijabetesa (GDM) postavljala se na temelju jedne ili više patoloških vrijednosti oGTT testa. Ispitanice su se u ovisnosti o tipu blizanačke trudnoće i o prisustvu GDM-a dijelile u četiri skupine: BC GDM+, BC GDM-, MC GDM+, MC GDM-. Perinatalni i rani neonatalni ishod analizirao se kroz sve četiri skupine.

**Rezultati:** Naši rezultati pokazuju povezanost ITM-e prije trudnoće i obiteljske anamneze na DM kao čimbenike rizika za razvoj GDM-a kod trudnica s MC i BC blizanačkim trudnoćama ( $\beta=0.0403$ ,  $R=0.20$ ,  $p=0.0481$ ). Najveći udio žena koje su zanijele IVF postupkom bio je u skupini BC trudnoća ( $p<0.001$ ), ali IVF nije predstavljen kao čimbenik rizika za razvoj GDM-a. Promatrajući pojavnost perinatalnih i neonatalnih komplikacija, vidljivo je kako se MC i BC blizanci trudnica s GDM-om rađaju ranije ( $p=0.039$ ), što je u skladu s učestalijom pojavom neonatalnih komplikacija ( $p=0.010$ ) kod istih. Na temelju rezultata ove studije MC i BC blizanačke trudnoće i GDM u pozitivnoj su korelaciji s pojavom perinatalnih i neonatalnih komplikacija. Primjerice, pokazana je korelacija potonjih s intrauterinom smrću jednog blizanca te diskordantnog rasta ( $R=0.36$ ,  $p=0.0039$ ) po pitanju perinatalnih, kao i komplikacija nezrelosti oba blizanca, neonatalne smrti te infekcije oba blizanca u vidu neonatalnih komplikacija ( $R=0.33$ ,  $p=0.0433$ ).

**Zaključak:** Rezultati ovog istraživanja ukazuju na statistički veću učestalost perinatalnih i ranih neonatalnih komplikacija kod monokorijalnih i bikorijalnih trudnoća s GDM-om u odnosu na blizanačke trudnoće bez GDM-a. Kvalitetna antenatalna skrb usmjerena na blizanačku trudnoću i pravilno reguliranje glikemije trudnice tijekom trudnoće važni su za smanjenje perinatalnih komplikacija i rađanja zdrave novorođenčadi.

**Ključne riječi:** blizanačka trudnoća, jednojajčani blizanci, dvojajčani blizanci, gestacijski dijabetes, perinatalni ishod

## **ABSTRACT**

### **Risk factors and perinatal outcomes in twin pregnancies complicated by gestational diabetes**

**Objective:** The aim of this retrospective study was to establish the association between gestational diabetes mellitus (GDM) with the adverse outcomes of twin pregnancies, as well as indentifying the risk factors which contribute to developing GDM in twin pregnancies.

**Methods:** This study included 297 twin pregnancies born at the Clinic for Women's Diseases and Obstetrics of the Clinical Hospital Center Zagreb in the period from January 1, 2019 to December 31, 2021. The study excluded all twin pregnancies aborted / born before 28th week of gestation, women who did not undergo an oGTT test and mothers of twins with pre-existing diabetes mellitus. The diagnosis of gestational diabetes (GDM) was made on the basis of one or more pathological values of the oGTT test. Depending on the type of twin pregnancy and the presence of GDM, the subjects were divided into four groups: BC GDM +, BC GDM-, MC GDM +, MC GDM-. Perinatal and early neonatal outcome were analyzed across all four groups.

**Results:** Our results show the association of BMI before pregnancy and family history of DM as risk factors for the development of GDM in pregnant women with MC and DC twin pregnancies ( $\beta=0.0403$ ,  $R=0.20$ ,  $p=0.0481$ ). The largest proportion of women who conceived through IVF was in the DC pregnancy group ( $p<0.001$ ), but IVF was not presented as a risk factor for the development of GDM. By looking at the incidence of perinatal and neonatal complications, we concluded that women pregnant with DC or MC twins complicated by GDM underwent labour earlier ( $p=0.039$ ), which is consistent with the more frequent occurrence of neonatal complications ( $p=0.010$ ) in those groups. Based on the results of this study, MC and DC twin pregnancies and GDM are positively correlated with the occurrence of perinatal and neonatal complications. For example, the correlation of the latter with intrauterine death of one twin and discordant growth ( $R=0.36$ ,  $p=0.0039$ ) was shown in terms of perinatal complications, as well as complications of prematurity of both twins, neonatal death and infection of both twins in the form of neonatal complications ( $R=0.33$ ,  $p=0.0433$ ).

**Conclusion:** The results of this study indicate a statistically higher frequency of perinatal and early neonatal complications in monochorionic and dichorionic pregnancies with GDM compared to twin pregnancies without GDM. Quality antenatal care aimed at twin pregnancies and proper glycemic control during pregnancy are important for reducing perinatal complications and giving birth to healthy newborns.

**Key words:** twin pregnancy, monochorionic twin pregnancy, dichorionic twin pregnancy, gestational diabetes, perinatal outcome

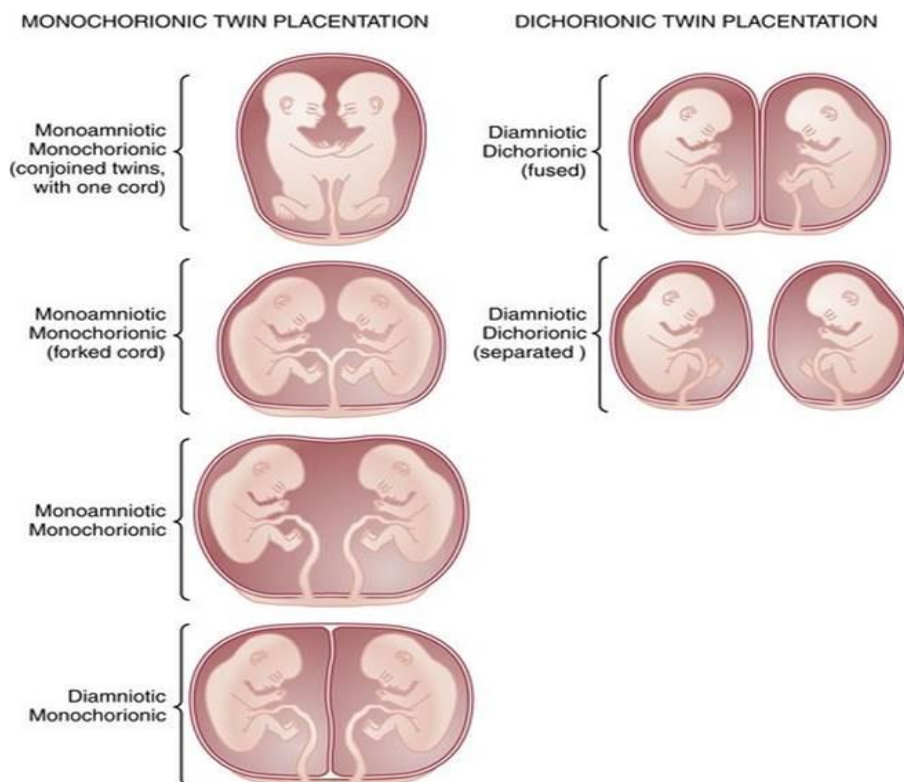


## UVOD

Broj blizanačkih trudnoća u stalnom je porastu (1,5) što je primarno posljedica zanošenja u starijoj životnoj dobi metodama potpomognute oplodnje. Ostali rizični faktori za blizanačku trudnoću su viši indeks tjelesne mase (ITM), žene starije od 35 godina te one s anamnezom blizanačkih trudnoća u obitelji. (1,2)

Postoje dva osnovna tipa blizanačkih trudnoća. Dizigotni, fraternalni blizanci obuhvaćaju 70% svih blizanačkih trudnoća, a nastaju oplodnjom dviju jajnih stanica s dva spermija. Posteljica, kao i plodovi ovoji jednog ploda, razvijaju se neovisno o drugom te će svaki će plod imati svoju posteljicu, korion i amnion. Takve blizance još nazivamo bikorionskim i biamnijskim.

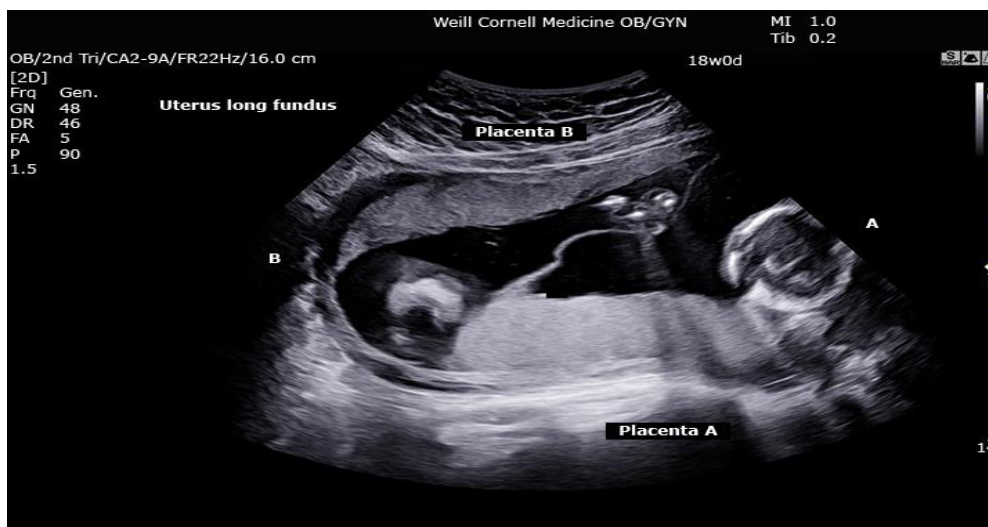
Drugi tip blizanaca su monozigotni, identični blizanci koji nastaju oplodnjom jedne jajne stanice i njenom podjelom unutar nekoliko dana od oplodnje. Oni obuhvaćaju 30% blizanačkih trudnoća. U ovisnosti o trenutku postimplantacijske podjele zigote, diferenciramo podvrste monozigotne trudnoće. Podjela zigote unutar tri dana rezultirat će razvojem dva odvojena koriona i amniona, odnosno bikorionskim biamnijskim blizancima. Ukoliko podjela nastupi četiri do osam dana od oplodnje, stvara se jedan korion i dva amniona, odnosno monokorionski biamnijski blizanci. Nadalje, podjela zigote između devetog i dvanaestog dana rezultira stvaranjem jednog amniona i koriona, to jest monokorionskim monoamnijskim blizancima. U rijetkim slučajevima do podjele dođe tek nakon dvanaestog dana te tada nastaje najteži oblik monokorijalnih trudnoća, sijamski blizanci. (3,4)



**Slika 1:** Prikaz mogućih tipova blizanaca

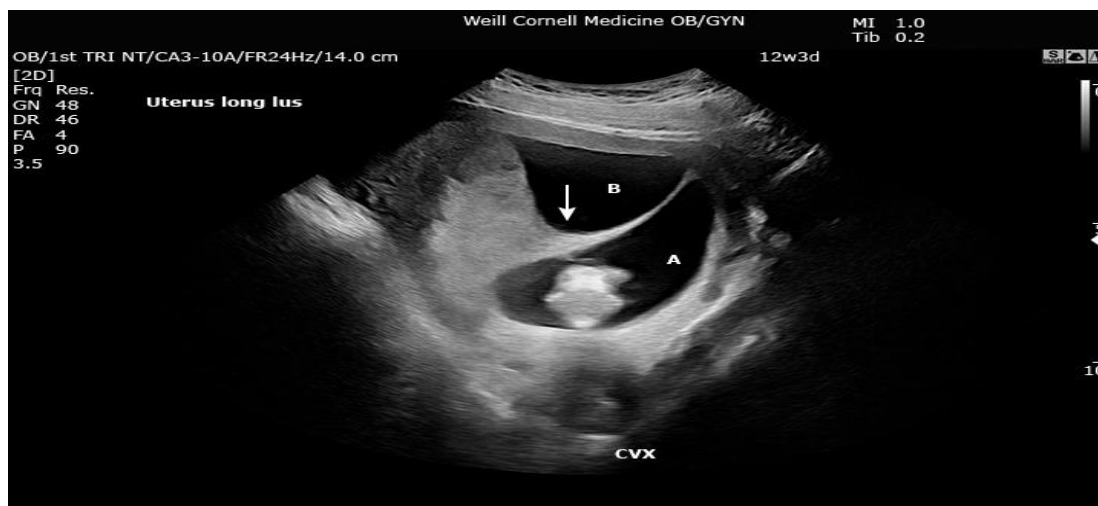
Blizanačke trudnoće spadaju u skupinu visokorizičnih trudnoća, a rizik je to veći ukoliko se radi o monokorijalnoj (MC) trudnoći. S obzirom na veću stopu komplikacija kod MC trudnoća vrlo je važno u ranoj trudnoći diferencirati i istaknuti tip blizanačke trudnoće. Ultrazvuk, kao dijagnostičko sredstvo, predstavlja metodu izbora u određivanju korioniciteta i amniociteta. (3-5)

Najtočnija procjena korioniciteta i amniociteta dobiva se pregledom u prvom tromjesečju. (3) Identifikacija dviju posteljica kao i različiti spol blizanaca govore u prilog dizigotnim blizancima. Ipak, ponekad se posteljice mogu naći jedna uz drugu te se dobiva dojam jedne, zajedničke posteljice, a spol dizigotnih blizanaca također može biti isti. (4)



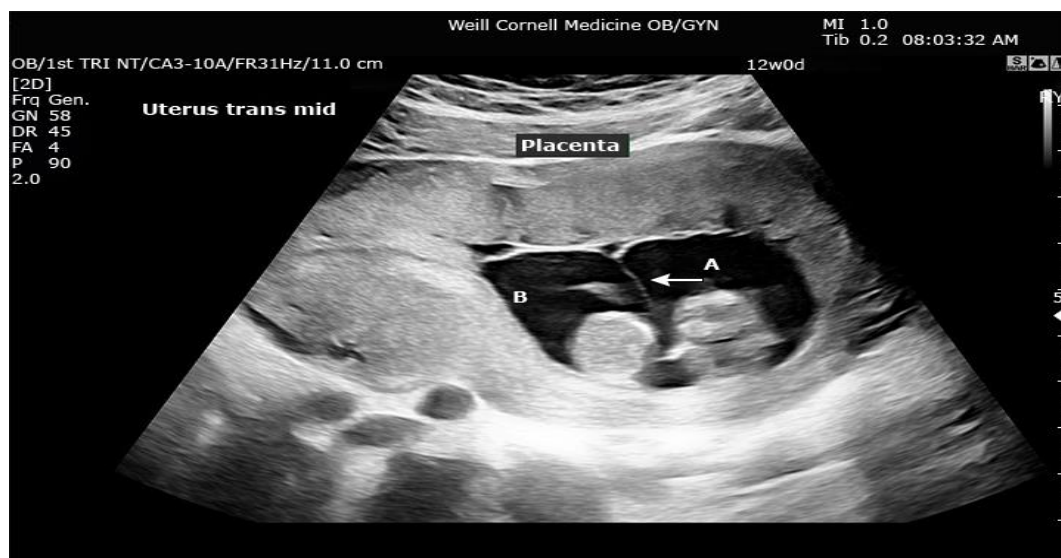
**Slika 2:** Ultrazvučni prikaz blizanačke trudnoće s jasno vidljive dvije posteljice

Da bi se prevenirale nedoumice, najvažnije je opisati izgled međublizanačke membrane. Kod bikorionskih i biamnijskih blizanaca nalazimo debelu četveroslojnu (dva koriona, dva amniona) membranu koja svojom insercijom u posteljicu podsjeća na grčko slovo  $\lambda$  od kuda i potiče naziv "lambda znak", odnosno "twin-peak sign". (3,6)



**Slika 3:** Ultrazvučni prikaz bikorijata biamnijata; strijelica prikazuje karakterističnu triangularnu projekciju, poznatu kao lambda znak

S druge strane, kod monokorionskih biamnijskih blizanaca međublizanačka membrana je dvoslojna (dva amniona) te je njena insercija u posteljicu pod 90° i svojim izgledom podsjeća na slovo T. (3,6)



**Slika 4:** Ultrazvučni prikaz tanke membrane monokorijata biamnijata; strijelica prikazuje tanku međublizanačku membranu i karakterističan izgled insercije u placentu, tzv. T znak

Ukoliko ultrazvučnim pregledom ne nalazimo nikakvu pregradu između dva ploda, radi se o monokorionskim monoamnijskim blizancima. (3,6)



**Slika 5:** Ultrazvučni prikaz monokorijata monoamnijata; na slici se ne vidi prisustvo međublizanačke membrane

Blizanačke trudnoće imaju viši rizik za razvoj potencijalnih komplikacija trudnoće u odnosu na jednoplodnu trudnoću, a komplikacije se mogu odnositi na fetuse i na majku. (7) Fetalne komplikacije karakteristične za sve blizanačke trudnoće neovisno o korionicitetu su prijevremeni porod, intrauterini zastoj rasta i kongenitalne anomalije. Monokorijalne trudnoće su, zbog specifičnosti koje dijele jednu posteljicu može uzrokovati, sklone komplikacijama kao što su: sindrom međublizanačke transfuzije (eng. *Twin to twin transfusion syndrome*, TTTS), sindrom fetalne anemije i policitemije (eng. *Twin anemia-polycythemia sequence*, TAPS) i selektivni zastoj rasta (sIUGR). (3)

Majke blizanaca imaju veći rizik za razvoj patologije trudnoće u odnosu na majke s jednoplodnom trudnoćom. (8) Rizik nije povezan s korionicitetom ili amnionicitetom. Kod majki s blizanačkom trudnoćom događa se čitav niz fizioloških promjena u organizmu koje osiguravaju adaptaciju majke na višeploidnu trudnoću. Hemodinamske promijene uzrokuju 20x veći srčani minutni volumen te 10-20x veći volumen plazme u odnosu na jednoplodne trudnoće što stvara viši rizik za plućni edem i anemiju majki blizanaca te 13x viši rizik za razvoj hipertenzivnih poremećaja (GH, PE). (9) Gestacijski dijabetes (GDM) je još jedna od patologija trudnoće koja se češće manifestira kod majki s blizanačkom trudnoćom. (8)

## **GESTACIJSKI DIJABETES**

Gestacijski dijabetes (GDM) je dijabetes koji je po prvi puta dijagnosticiran u trudnoći, točnije nakon 20-og tjedna trudnoće. (10) Definicija uključuje ranije neprepoznati dijabetes i poremećenu toleranciju glukoze. U trudnoći, tijelo majke izloženo je djelovanju brojnih dijabetogenih hormona kao što su hormon rasta, placentalni laktogen, kortikotropni otpuštajući hormon, prolaktin i progesteron. (11) GDM se najčešće javlja kod trudnica čija gušterača ne funkcionira dovoljno dobro da bi prevladala inzulinsku rezistenciju povezanu sa stanjem trudnoće. (12)

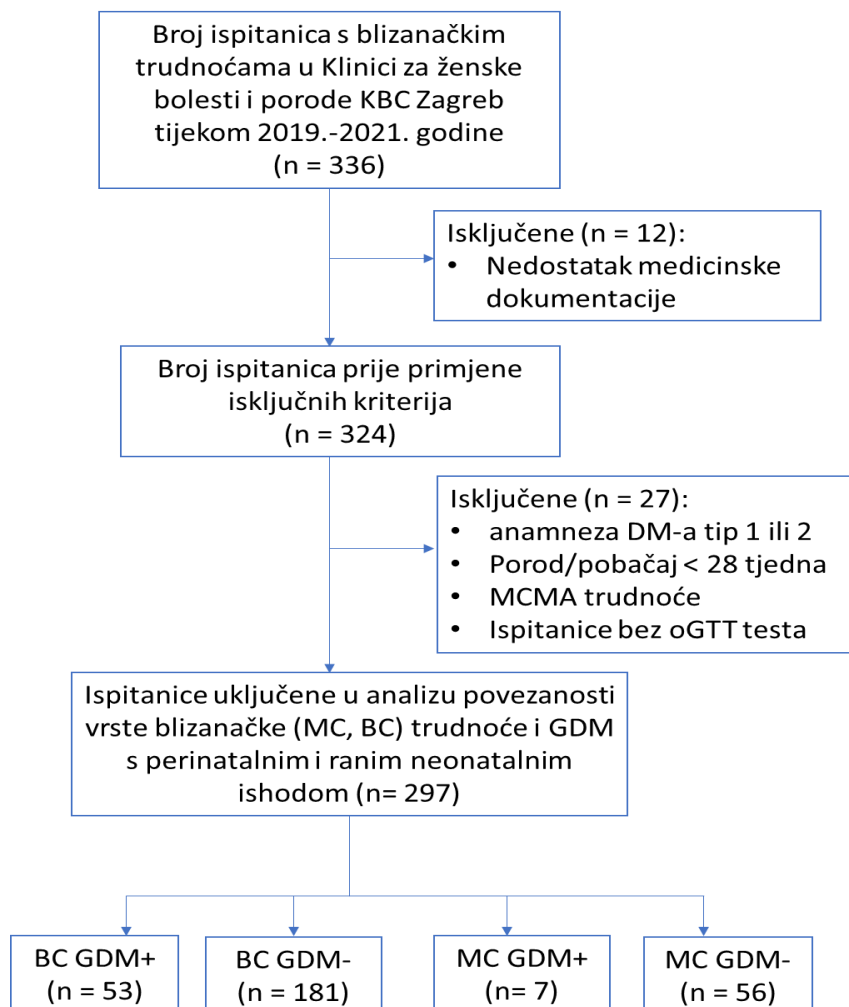
Do sada ne postoji jedinstveni kriterij za dijagnozu GDM-a. Američki kriteriji (*National Diabetes Dana Group*) temelje se na 3-satnom oGTT određivanju nakon opterećenja s 100 g glukoze. U Republici Hrvatskoj koriste se smjernice po preporukama HAPO studije (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome study*) kada se dijagnoza GDM-a postavlja mjerenjem vrijednosti glukoze u venskoj plazmi natašte te ponovnim mjerenjem glikemije nakon jednog, odnosno dva sata od 75g opterećenja glukozom (oGTT). Test se obavlja između 24. i 28. tjedna gestacije. Granična vrijednost glukoze natašte iznosi 5,1 mmol/L, nakon jednog sata 10,0 mmol/L te nakon dva sata 8,5 mmol/L. Normalnim metabolizmom glukoze smatraju se one vrijednosti koje su niže od graničnih, a ukoliko je jedna od vrijednosti jednaka ili viša postavlja se dijagnoza GDM. (13)

GDM nosi sa sobom rizike kako za majku, tako i za fetus. (10) Takve su trudnice pod većim rizikom od razvoja gestacijske hipertenzije, preeklampsije i eklampsije u trenutnoj trudnoći (14) te razvoja dijabetesa melitusa tip 2 kasnije u životu. (15) Majčina hiperglikemija ima veliki utjecaj i na fetus. Naime, hiperglikemija majke uzrokuje fetalnu hiperglikemiju koja stimulira povećanu produkciju inzulina u gušterači fetusa što dovodi do hipertrofije i hiperplazije fetalnih stanica i posljedične makrosomije fetusa. Makrosomija označava porođajnu težinu novorođenčeta iznad 90-te percentile tj. novorođenčad tjelesne težine >4000g. (13) Kao posljedica antenatalno dijagnosticirane makrosomije, kod trudnica s GDM veća je učestalost dovršetka trudnoće carskim rezom. (16) Ukoliko rađaju vaginalnim putem, kod trudnica s GDM veća je učestalost porođajnih komplikacija u obliku distocije ramena. (8) Zaključno, trudnice s GDM imaju viši perinatalni mortalitet u odnosu na trudnice s urednom tolerancijom glukoze. (14)

Cilj ovog istraživanja je ustanoviti perinatalni i rani neonatalni ishod kod monokorijalnih i bikorijalnih blizanačkih trudnoća porođenih u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u ovisnosti o GDM majke te ustanoviti potencijalne faktore rizika za razvoj GDM kod trudnica s blizanačkom trudnoćom.

## MATERIJALI I METODE

Ovo je retrospektivno kohortno istraživanje provedeno na Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb, a prikupljeni podaci odnose se na blizanačke trudnoće i porođaje u razdoblju od 01.01.2019. do 31.12.2021. godine. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC-a Zagreb. Podaci su prikupljeni iz bolničke knjige rođenih te detaljnije dopunjeni pomoću podataka iz bolničkog informacijskog sustava (BIS). Iz analize je isključeno 12 slučajeva zbog nedostatka cjelovitih podataka kao i MCMA blizanačke trudnoće. Isključni kriteriji uključili su pacijentice s preegzistentnim dijabetesom melitusom tip 1 ili 2, žene koje su rodile ili pobačile prije 28-og tjedna trudnoće te pacijentice kojima tijekom antenatalne skrbi nije učinjen oGTT test. Ispitanice koje su rodile u 28-om tjednu nisu isključene iz analize. Konačno, istraživanjem je obuhvaćeno 297 trudnica i novorođenčad (n=594) svih ispitanica. Dijagnoza GDM-a postavljena je nakon provođenja oGTT testa kod trudnica čije su vrijednosti glikemije bile više od 5,1 mmol/L natašte, 10,0 mmol/L nakon jednog sata te 8,5 mmol/L nakon dva sata. Ispitanice su zatim u ovisnosti o tipu blizanačke trudnoće te o nalazu oGTT-a podijeljene u 4 skupine: BC blizanci GDM+, BC blizanci GDM-, MC blizanci GDM+, MC blizanci GDM-.



**Slika 6:** protokol sakupljanja podataka i formiranja konačnih grupa za naše istraživanje

Uvidom u medicinsku dokumentaciju analizirani su slijedeći podaci o ispitanicama: dob, indeks tjelesne mase (ITM), paritet, način začeća (spontano ili asistiranom oplodnjom) i korionicitet. Uz navedeno, prikupljeni su i podaci o obiteljskoj anamnezi (majka i otac) dijabetesa tip 1 ili 2. Kod ispitanica s dijagnozom gestacijskog dijabetesa prikupljeni su podaci o načinu liječenja (dijabetička dijeta 1800 kcal, inzulin ili oralni hipoglikemici).

Analiza maternalnih komplikacija u trudnoći uključila je pojavu hipertenzivnih poremećaja kao što su gestacijska hipertenzija, kronična hipertenzija i preeklampsija.

U procjeni kvalitete perinatalnog ishoda promatrani su gestacijska dob pri porodu, prijevremena ruptura membrana (pPROM), način poroda, duljina hospitalizacije i fetalne komplikacije kao što su diskordantni rast i kongenitalne malformacije. Analiza je uključila i komplikacije specifične za monokorijalne trudnoće – selektivni intrauterini zastoj rasta (sIUGR), sindrom međublizanačke transfuzije (TTTS) i blizanačku sekvenciju anemije i policitemije (TAPS).

Gestacijska dob po porodu analizirana je podjelom u 4 skupine: 41-38 tjedana, 37-35 tjedana, 34-29 tjedana, 28-22 tjedana. Način poroda također je analiziran kroz 5 skupina: vaginalni, elektivni carski rez, hitni carski rez, spontani pobačaj te kombinirani porod (prvi blizanac rođen vaginalno, drugi hitnim carskim rezom). Duljina hospitalizacije računala se u danima od dana prijema do dana otpusta. Analiza prijevremene rupture ovoja (pPROM) uključivala je nekoliko skupina, ovisno o gestacijskoj dobi: 37-35 tjedana, 34-29 tjedana, 28-22 tjedna te <22 tjedna. Diskordantni rast (bilježen u BCBA trudnoćama) te selektivni intrauterini zastoj rasta - sIUGR (bilježen u MCBA trudnoćama) definirani su kao razlika u težini novorođenčadi  $\geq 25\%$  ili kao procijenjena težina jednog od fetusa ispod 10 percentile za gestacijsku dob uz patološke doplere središnje moždane i pupčane arterije.

Dijagnoza TTTS-a bazirala se na UZV nalazu koji je obuhvaćao mjerenje količine plodove vode te uočavanja disbalansa u njenoj količini što se vizualiziralo kao nalaz polihidramnija oko blizanca primatelja (najdublji vertikalni džep amnionske tekućine  $\geq 8$  cm) te oligohidramnija oko blizanca donora (najdublji vertikalni džep amnionske tekućine  $\leq 2$  cm), vizualizacijom mokraćnog mjehura oba blizanca te praćenjem napetosti membrane između gemina.

TAPS nastaje kao posljedica stvaranja uskih arteriovenskih anastomoza zbog kojih je omogućena transfuzija krvi blizanca davatelja prema blizancu primatelju što u konačnici dovodi do diskordantne koncentracije hemoglobina pri porođaju. Prenatalna dijagnoza postavljala se na temelju razlike u protocima arterije cerebri medie uključujući MCA-PSV  $>1,5$  MoM kod donora govoreći u prilog fetalne anemije ili MCA-PSV  $<1,0$  kod primatelja sugerirajući na policitemiju. Postnatalna dijagnoza TAPS-a postavljala se na temelju nalaza kronične anemije kod davatelja i policitemije kod primatelja.

Kongenitalne anomalije mogu se definirati kao strukturne ili funkcionalne anomalije koje se javljaju tijekom intrauterinog života. Ova se stanja razvijaju prenatalno i mogu se identificirati prije ili pri rođenju, ili kasnije u životu, a najčešće se radi o malformacijama živčanog sustava (spina bifida, hidrocefalus, itd.), mišićno-koštanog sustava (pes equinovarus, polidaktilija, itd.), probavnog sustava (omfalokela, gastroskiza, crijevne atrezije, itd.), kardiovaskularnog sustava te malformacijama oka, uha, lica ili vrata.

Neonatalni ishodi uključivali su mjerenje porođajne težine oba novorođenčeta i njihovu usporedbu koja je izražena u postotcima, Apgar rezultate u 1. i 5. minuti života, prisutnost komplikacija prematuriteta te neonatalnih malformacija, pojavu neonatalne smrti i neonatalne infekcije. U komplikacije prematuriteta uključena su stanja kao što su respiratorni distres sindrom (RDS), intraventrikularno krvarenje (IVH), retinopatija nedonoščadi (ROP) i nekrotizirajući enterokolitis (NEC). Neonatalnim malformacijama smatrane su kongenitalne malformacije te do tada neprepoznati fetalni poremećaji. Neonatalna smrt definirana je kao smrt unutar prvih 28 dana života. Neonatalna infekcija uključivala je infekciju patogenima unutar prvih 28 dana života koja je klinički i laboratorijski potvrđena.

Uzorak pacijentica u ovom retrospektivnom istraživanju opisan je deskriptivnom statistikom. Ovisno o nalazima testiranja normalnosti distribucije, kontinuirane varijable su prijavljene prosjekom (uz standardnu devijaciju) ili medijanom (uz minimum i maksimum vrijednosti). Kategorijske varijable prijavljene su brojem observacija te udjelom.

Za testiranje hipoteza korišteni su hi-kvadrat test za usporedbu dvije ili više skupina kategorijskih varijabli, dok su kontinuirane varijable testirane Kruskal-Wallis ANOVA testom. Post hoc testovi korišteni su za analizu razlika među skupinama kod pojava kod kojih je prikazana statistička značajnost modela, odnosno hi kvadrat test uz kontingencijske tablice za kategorijske varijable te Dunn-Bonferroni post hoc test uz Kruskal-Wallis ANOVA test za kontinuirane varijable.

Generalni regresijski model korišten je za testiranje korelacije između tipa blizanačkih (bikorijalnih naspam monokorijalnih) trudnoća u kombinaciji s/bez pojavnosti gestacijskom dijabetesa mellitusa (GDM), te pojavnosti perinatalnih i neonatalnih komplikacija. Model je također korišten za testiranje povezanosti kliničkih karakteristika (dob, ITM, obiteljska anamneza za DM, IVF) te pojavnosti gestacijskih maternalnih komplikacija.

Statistička značajnost postavljena je na razinu  $p < 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički alat SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) Verzija 25.



## **REZULTATI**

Ova studija uključila je 297 ispitanica s bikorijalnim (BC) i monokorijalnim (MC) blizanačkim trudnoćama koje su tijekom trudnoće razvile GDM. Prethodno analizi, isključene su trudnice koje su prije trudnoće razvile DM tipa 1 ili tipa 2, one koje rodile ili pobacile prije 28-og tjedna gestacijske dobi te ispitanice kojima nije učinjen oGTT test. Ispitanice koje su rodile u 28-om tjednu uključene su u analizu. Uzorak trudnica podijelili smo u 4 grupe: trudnice s bikorijalnim blizanačkim trudnoćama s GDM (BC GDM+, n=53), s bikorijalnim blizanačkim trudnoćama bez GDM (BC GDM-, n=181), s monokorijalnim blizanačkim trudnoćama s GDM (MC GDM+, n=7) te monokorijalnim blizanačkim trudnoćama bez GDM (MC GDM-, n=56).

Osnovne kliničke karakteristike ispitanica prikazane su u Tablici 1. Ispitanice u našoj studiji bile su stare između 21 i 49 godina (medijan godina za BC GDM+ trudnice iznosi 35, za BC GDM- 34, za MC GDM+ 30 te za MC GDM- 33 godine), s indeksom tjelesne mase (ITM) između 16,1 i 51,9 kg/m<sup>2</sup> te brojem rođene djece od 0 do maksimalno 7 djece prethodno trenutnoj trudnoći. Medijan ITM-a za BC GDM+ trudnoće iznosi 25,0, BC GDM- 22,2, MC GDM+ 23,6 te za MC GDM- 22,1 kg/ m<sup>2</sup>. Analizom je pokazano kako postoji statistički značajna razlika u dobi (p=0.033) te ITM-a (p=0.007) među skupinama (Tablica 1). Većina ispitanica (30,0%) koja je razvila GDM u trudnoći navodi pozitivnu obiteljsku anamnezu (majka/otac) na DM 1 ili 2. Najveći udio DM u majki prijavile su trudnice u skupini MC GDM+ (14,3%), dok je najveći udio DM u očeva bio u skupini trudnica s BC GDM- (18,9%) (Tablica 1) Međutim, između skupina nije nađena statistički značajna razlika za pozitivnu obiteljsku anamnezu. Nadalje, većina ispitanica (91,7%) s GDM je u svrhu regulacije šećera primjenjivala dijabetičku dijetu (1800 kcal), dok je manji udio (5%) bio na inzulinskoj terapiji i na terapiji oralnim hipoglikemicima (8,3%). Analizom načina zanošenja kod ispitanica s MC i BC blizanačkim trudnoćama, pronađena je statistički značajna razlika među skupinama (p<0.001). Najveći udio ispitanica koje su zanijele IVF postupkom bio je u skupini BC trudnoća (BC GDM+ = 60,4%, BC GDM- = 55,8%), neovisno o statusu GDM-a, dok su ispitanice s MC trudnoćama samo u manjem udjelu zanijele pomoću IVF postupka (MC GDM+ = 0%, MC GDM- = 8,9%) (Tablica 1). Tijekom trudnoće, najveći udio ispitanica koje su razvile gestacijsku hipertenziju bio je u skupini BC GDM+ (11,3%), a preeklampsiju je razvio manji broj ispitanica, većinom u MC skupinama (MC GDM+ = 14,3%, MC GDM- =10,7%), neovisno o GDM-u. Ispitanice su u Klinici za ženske bolesti i porode boravile medijanom između 2 i 74 dana, te nije pronađena značajna razlika među skupinama. Među skupinama nije pokazana statistički značajna razlika u potonjim karakteristikama (Tablica 1).

**Tablica 1:** Karakteristike ispitanica

	BC GDM+	BC GDM-	MC GDM+	MC GDM-	P
	N = 53	N = 181	N = 7	N = 56	
Dob trudnica pri trenutnoj trudnoći, godine	35 (23-49)	34 (23-49)	30 (29-34)	33 (21-42)	P = 0.033
ITM, medijan (min-maks), kg/m <sup>2</sup>	25,0 (18,7-51,9)	22,2 (18,1-39,0)	23,6 (16,1-34,0)	22,1 (18,4-38,9)	P = 0.007
Paritet, broj					
Prosjek (SD)	0,51 (0,78)	0,64 (1,10)	0,43 (0,54)	0,77 (0,93)	P = 0.390
Medijan (min-max)	0 (0-3)	0 (0-7)	0 (0-1)	0,5 (0-3)	
IVF postupak, n (%)	32 (60,4%)	101 (55,8%)	0 (0%)	5 (8,9%)	P < 0.001
Hospitalizacija, medijan (min-maks), dani	13 (3-74)	10 (2-58)	21 (8-36)	11 (3-46)	P = 0.118
<b>Anamneza trudnica za DM, n (%)</b>					
Majka s DM	6 (11,3%)	8 (4,4%)	1 (14,3%)	3 (5,4%)	P = 0.245
Otac s DM	10 (18,9%)	17 (9,4%)	1 (14,3%)	4 (7,1%)	P = 0.202
Dijabetička dijeta (1800 kcal)	48 (90,6%)	0	7 (100%)	0	P = 0.525
Terapija GDM-a inzulinom	3 (5,7%)	0	0	0	P = 0.685
Terapija GDM-a oralnim hipoglikemicima	5 (9,4%)	0	0	0	P = 0.525
<b>Maternalne komplikacije, n (%)</b>					
Gestacijska hipertenzija	6 (11,3%)	16 (8,8%)	0 (0%)	5 (8,9%)	P = 0.793
Kronična hipertenzija	1 (1,9%)	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	P = 0.652
Preeklampsija	4 (7,5%)	8 (4,4%)	1 (14,3%)	6 (10,7%)	P = 0.287

Prema analiziranim podacima, pronađena je statistički značajna razlika u pojavnosti perinatalnih komplikacija među promatranim skupinama ( $p=0.037$ ). Analizom gestacijske dobi u kojoj je nastupio pPROM nije bilo statistički značajnih razlika između četiri skupine blizanaca, ali je iz podataka vidljivo da je najveća učestalost pPROMa bila između 35-og i 37-og tjedna gestacije (12,8%). Diskordantni rast, kao komplikacija BC trudnoće, bilježi jednak postotak među GDM+ i GDM- skupinom (9,4%). Monokorijalne trudnoće, za koje su karakteristični sIUGR, TTTS, TAPS, pokazale su statistički značajnu razliku među skupinama za svaku od navedenih komplikacija ( $p<0.001$ ). Intrauterina smrt jednog blizanca zabilježena je samo u BC GDM- grupi, dok do intrauterine smrti oba blizanca nije došlo u niti jednoj skupini. Slično, do spontanog pobačaja jednog blizanca, došlo je samo u MC GDM- grupi, dok se spontani pobačaj oba blizanca ne bilježi. Učestalost kongenitalnih malformacija jednog ( $p=0.009$ ) ili oba blizanca ( $p<0.001$ ) kao što su policistični bubrezi, polidaktilija, srčane greške, hidrocefalus i omfalokela, pokazala je statistički značajnu razliku među navedenim grupama.

**Tablica 2:** Perinatalne komplikacije

n (%)	BC GDM+	BC GDM-	MC GDM+	MC GDM-	P
	N = 53	N = 181	N = 7	N = 56	
Pojavnost perinatalnih komplikacija	19 (35,9%)	56 (31,0%)	5 (71,4%)	26 (46,4%)	P = 0.037
pPROM	14 (26,4%)	40 (22,1%)	1 (14,3%)	10 (17,9%)	P = 0.703
pPROM prema gestacijskoj dobi					P = 0.542
1	39 (73,6%)	141 (77,9%)	6 (85,7%)	46 (82,1%)	
2	10 (18,9%)	23 (12,7%)	0 (0%)	5 (8,9%)	
3	3 (5,7%)	17 (9,4%)	1 (14,3%)	4 (7,1%)	
4	1 (1,9%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,8%)	
Diskordantni rast	5 (9,4%)	17 (9,4%)	0 (0%)	0 (0%)	P = 0.094
sIUGR	0 (0%)	0 (0%)	2 (28,6%)	13 (23,2%)	P < 0.001
TTTS	0 (0%)	0 (0%)	1 (14,3%)	3 (5,4%)	P < 0.001
TAPS	0 (0%)	0 (0%)	2 (28,6%)	3 (5,4%)	P < 0.001
IUD jednog blizanca	0 (0%)	2 (1,1%)	0 (0%)	0 (0%)	P = 0.731
IUD oba blizanca	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	/
Spontani pobačaj jednog blizanca	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,8%)	P = 0.229
Spontani pobačaj oba blizanca	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	P = 0.887
Kongenitalne malformacije jednog blizanca	1 (1,9%)	7 (3,9%)	1 (28,6%)	5 (8,9%)	P = 0.009
Kongenitalne malformacije oba blizanca	0 (0%)	0 (0%)	1 (14,3%)	0 (0%)	P < 0.001

pPROM prema gestacijskoj dobi: 1 – no pPROM, 2 – 35-37 tjedan, 3 – 29-34 tjedan, 4 – 22-28 tjedan

Analiza načina poroda, uključujući vaginalni i carski rez te kombinaciju navedenog, nije pokazala značajne razlike između četiri skupine. Ipak, uvidom u postotke navedene u Tablici 3. vidljivo je da je najveći postotak blizanaca svih skupina porođen elektivnim carskim rezom (46,1%). Razlika između medijana gestacijske dobi pri porodu u tjednima, pokazala je statistički značajnu vrijednost ( $p=0.004$ ). Sukladno navedenom, analizom gestacijske dobi u intervalima (1 – 38-41 tjedan, 2 – 35-37 tjedan, 3 – 29-34 tjedan, 4 – 22-28 tjedan), također je dobivena statistički značajna vrijednost ( $p=0.039$ ). Iz Tablice 3. vidljivo je da su MC blizanci porađani ranije nego BC blizanci te je u monokorijata ujedno i postotak prijevremenih poroda veći nego kod bikorijata, neovisno o GDM. Nadalje, analizom porođajne težine prvog ( $p<0.001$ ) i drugog ( $p=0.011$ ) blizanca te usporedbom među grupama, također je dobivena statistički značajna razlika. Medijan tjelesne težine (TT) prvog blizanca

iznosio je od 2630g do 2640g za bikorijate te od 2080g do 2320g za monokorijate. Medijan TT za drugog blizanca iznosio je od 2470g do 2500g za bikorijate, odnosno od 2030g do 2414,5g za monokorijate, ovisno o pojavnosti GDM. Analizom APGAR zbroja za drugog gemina u prvoj (p=0.011) i petoj (p=0.001) minuti pronađena je značajna statistički razlika među skupinama, dok analizom za prvog gemina ne nalazimo takvu razliku. Među promatranim grupama, zabilježena je značajna razlika u pojavnosti neonatalnih komplikacija (p=0.010). Uspoređujući BC i MC grupe, neovisno o GDM, ne nalazi se razlika među pojavnosti komplikacija prematuriteta jednog blizanca, no razlika je prisutna kada govorimo o oba blizanca (p<0.001). Iz Tablice 3. Vidljivo je da su MC grupe blizanaca imale veći postotak komplikacija prematuriteta, što je u skladu s već spomenutim ranijim porodima te skupine. Neonatalne malformacije, neonatalna smrt, kao i smrt unutar prvih 7 dana života nisu pokazale statistički značajne vrijednosti među četiri spomenute grupe. Između grupa, nije pronađena razlika između neonatalne infekcije jednog blizanca, no razlika je prisutna kada govorimo o neonatalnoj infekciji oba blizanca (p<0.001)

**Tablica 3:** Ishodi porođaja i pojavnost neonatalnih komplikacija

	BC GDM+	BC GDM-	MC GDM+	MC GDM-	P
	N = 53	N = 181	N = 7	N = 56	
Tip poroda, n (%)					P = 0.133
1	10 (8,9%)	35 (19,4%)	1 (14,3%)	13 (23,2%)	
2	27 (50,9%)	90 (49,7%)	4 (57,1%)	16 (28,6%)	
3	16 (30,2%)	55 (30,4%)	2 (28,6%)	24 (42,9%)	
4	0 (0%)	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (1,8%)	
5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,6%)	
Gestacijska dob, medijan (min-maks), tjedni	37 (28-40)	38 (28-41)	36 (28-38)	36 (28-39)	P = 0.004
Gestacijska dob prema intervalima tjedana, n (%)					P = 0.039
1	23 (43,4%)	94 (51,9%)	1 (14,3%)	20 (35,7%)	
2	24 (45,3%)	62 (34,3%)	3 (42,9%)	20 (35,7%)	
3	5 (9,4%)	25 (13,8%)	2 (28,6%)	14 (25,0%)	
4	1 (1,9%)	0 (0%)	1 (14,3%)	2 (3,6%)	
Neonatalna težina (1. bliznac), medijan (min-maks), gram	2640 (1070-3560)	2630 (890-3550)	2080 (790-2720)	2320 (1080-3350)	P < 0.001
Neonatalna težina (2. bliznac), medijan (min-maks), gram	2470 (1050-3650)	2500 (680-4110)	2030 (620-2420)	2414,5 (695-3440)	P = 0.011
APGAR zbroj, n (%)					
1. Min – 1. bliznac					P = 0.568
1	48 (90,6%)	170 (93,9%)	6 (85,7%)	49 (87,5%)	
2	5 (9,4%)	10 (5,5%)	1 (14,3%)	6 (10,7%)	
3	0 (0%)	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (1,8%)	

5. min – 1. blizanac					P = 0.207
1	52 (98,1%)	176 (97,2%)	7 (100%)	51 (91,1%)	
2	1 (1,9%)	5 (2,8%)	0 (0%)	4 (7,1%)	
3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,8%)	
1. Min – 2. blizanac					P = 0.011
1	50 (94,3%)	169 (93,4%)	6 (85,7%)	45 (80,4%)	
2	3 (5,7%)	12 (6,6%)	1 (14,3%)	9 (16,1%)	
3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,6%)	
5. min – 2. blizanac					P = 0.001
1	53 (100%)	174 (96,1%)	5 (71,4%)	49 (87,5%)	
2	0 (0%)	6 (3,3%)	2 (28,6%)	6 (10,7%)	
3	0 (0%)	1 (0,6%)	0	1 (1,8%)	
Pojavnost neonatalnih komplikacija, n (%)	12 (22,6%)	38 (21,0%)	4 (57,1%)	22 (39,3%)	P = 0.010
Komplikacije zbog nezrelosti jednog blizanca, n (%)	5 (9,4%)	167 (9,4%)	0 (0%)	7 (12,5%)	P = 0.737
Komplikacije zbog nezrelosti oba blizanca, n (%)	3 (5,7%)	12 (6,6%)	4 (57,1%)	11 (19,6%)	P < 0.001
Neonatalne malformacije jednog blizanca, n (%)	2 (3,8%)	7 (3,9%)	1 (14,3%)	7 (12,5%)	P = 0.064
Neonatalne malformacije oba blizanca, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,8%)	P = 0.229
Neonatalna smrt jednog blizanca, n (%)	1 (1,9%)	1 (0,6%)	0 (0%)	3 (5,4%)	P = 0.107
Neonatalna smrt oba blizanca, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	/
Neonatalna smrt jednog blizanca unutar 7 dana od rođenja, n (%)	1 (1,9%)	1 (0,6%)	0 (0%)	2 (3,6%)	P = 0.386
Neonatalna smrt oba blizanca unutar 7 dana od rođenja, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	/
Neonatalne infekcije u jednog blizanca, n (%)	5 (9,4%)	16 (8,8%)	1 (14,3%)	3 (5,4%)	P = 0.776
Neonatalne infekcije u oba blizanca, n (%)	4 (7,5%)	5 (2,8%)	3 (42,9%)	5 (8,9%)	P < 0.001

Tip poroda: 1 – vaginalni porod, 2 – elektivni carski rez, 3 – hitni carski rez, 4 – spontani pobačaj, 5 – komibirano (prvi blizanac porođen vaginalno, drugi hitnim carskim rezom); Gestacijska dob prema intervalima tjedana: 1 – 38-41 tjedan, 2 – 35-37 tjedan, 3 – 29-34 tjedan, 4 – 22-28 tjedan; APGAR zbroj: 1 – 8-10, 2 – 4-7, 3 – 0-3

Potencijalna korelacija između vrste blizanaca u kombinaciji sa ili bez GDM majke i perinatalnih komplikacija testirana je općim regresijskim modelom, a rezultati su izraženi u Tablici 4. Rezultati modela pokazali su dobru, statistički značajnu korelaciju ( $R=0.36$ ;  $p=0.0039$ ) između dvije skupine. Iz tablice je vidljivo kako GDM korelira s pojavnošću intrauterine smrti jednog blizanca ( $\beta=0.17$ ;  $p=0.0018$ ) te s diskordantnim

rastom BC blizanaca ( $\beta=0.12$ ;  $p=0.0328$ ). Ostale navedene perinatalne komplikacije nisu pokazale značajan doprinos ukupnoj korelaciji.

**Tablica 4:** Rezultati generalnog regresijskog modela za testiranje korelacije tipa blizanačke trudnoće u kombinaciji s/bez GDM-a te pojavnosti perinatalnih komplikacija

Varijabla	Statistički parametri	
	$\beta$	p
Intrauterina smrt oba blizanca	0.04	0.4519
Intrauterina smrt jednog blizanca	0.17	0.0018*
Spontani pobačaj jednog blizanca	0.07	0.2017
Spontani pobačaj oba blizanca	0.03	0.6119
Kongenitalne malformacije jednog blizanca	0.11	0.0628
Kongenitalne malformacije oba blizanca	0.01	0.9138
Diskordantni rast	0.12	0.0328*
pPROM prema gestacijskoj dobi	-0.07	0.1884
	R=0.36: p=0.0039*	

Generalni regresijski model korišten je i za testiranje korelacije vrste blizanaca u kombinaciji sa ili bez majčinog GDM i neonatalnih komplikacija. Rezultati modela pokazali su slabu, ali i dalje statistički značajnu korelaciju između dvije skupine ( $R=0.33$ ;  $p=0.0433$ ). Iz rezultata beta koeficijenata i njihove značajnosti najveća statistički značajna korelacija utvrđena je za komplikacije prematuriteta oba blizanca ( $\beta=0.23$ ;  $p=0.0030$ ), zatim neonatalne smrti oba blizanca ( $\beta=0.12$ ;  $p=0.0488$ ) i neonatalne infekcije oba blizanca ( $\beta=0.10$ ;  $p=0.0490$ ). Ostale neonatalne komplikacije nisu pokazale značajan doprinos ukupnoj korelaciji.

**Tablica 5:** Rezultati generalnog regresijskog modela za testiranje korelacije vrste blizanačke trudnoće u kombinaciji s/bez GDM-a te pojavnosti perinatalnih komplikacija

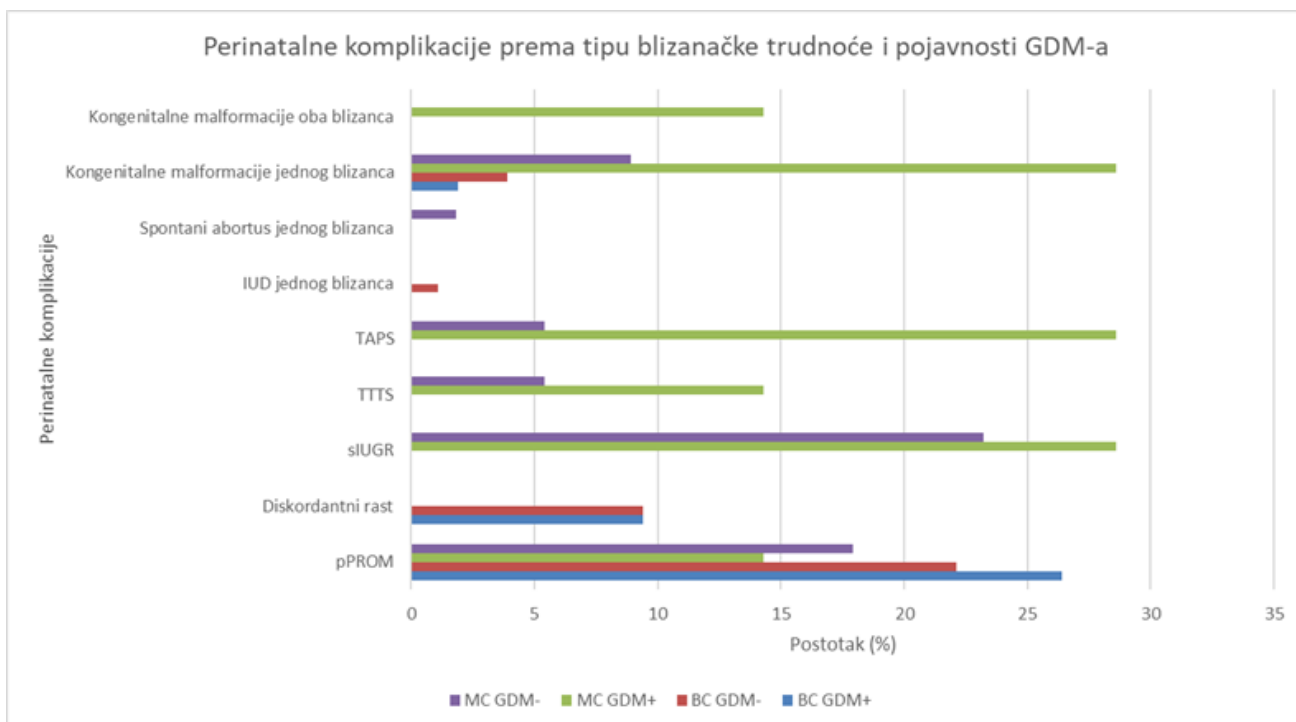
Varijabla	Statistički parametar	
	B	p
Komplikacije nezrelosti jednog blizanca	0.08	0.1880
Komplikacije nezrelosti oba blizanca	0.23	0.0030*
Neonatalne malformacije jednog blizanca	0.06	0.2937
Neonatalne malformacije oba blizanca	0.03	0.6509
Neonatalna smrt jednog blizanca	0.00	0.9383
Neonatalna smrt oba blizanca	0.12	0.0448*

Neonatalna infekcija jednog blizanca	0.08	0.2505
Neonatalna infekcija oba blizanca	0.10	0.0490*
Općenita prisutnost neonatalnih komplikacija	0.02	0.7805
	R=0.33; p=0.0433*	

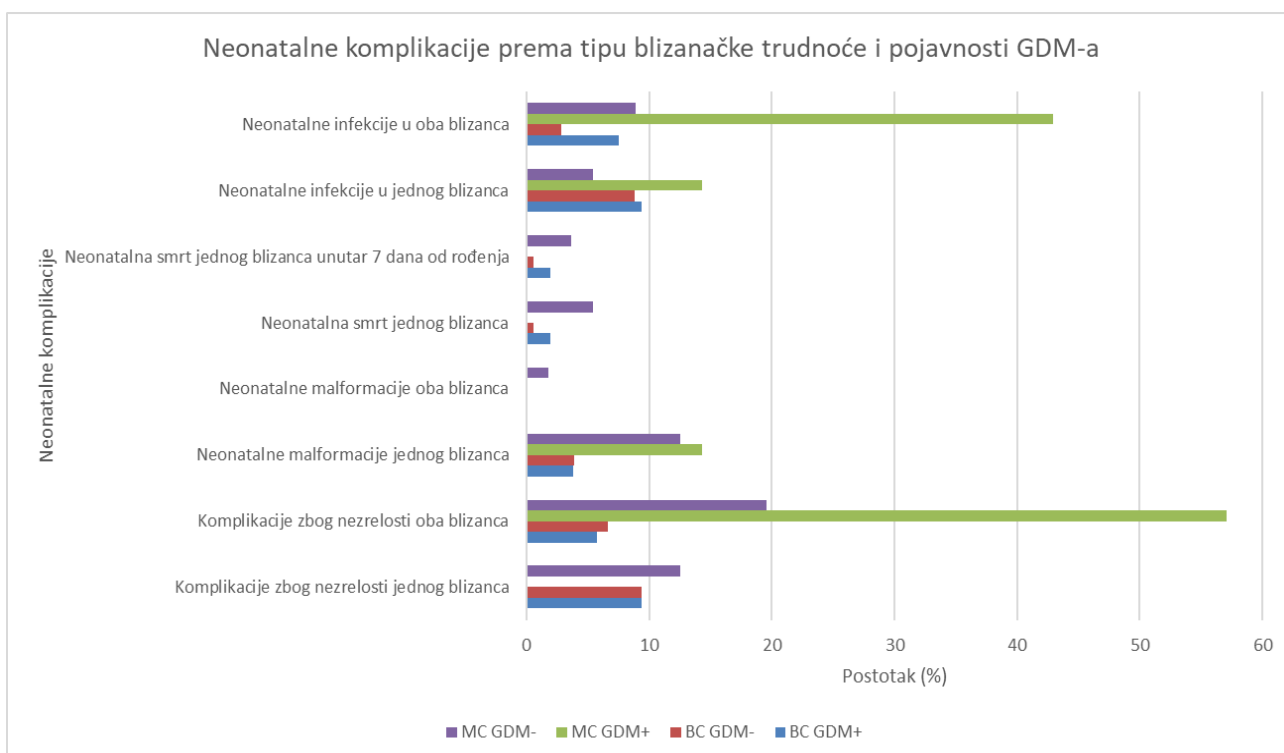
Opći regresijski model korišten je za testiranje potencijalnog utjecaja demografskih varijabli kao što su dob, obiteljska anamneza, ITM prije trudnoće te zanošenje postupkom IVF-a na pojavu maternalnih komplikacija u trudnoći. Iz tablice je jasno da odabrane prediktorske varijable imaju slab, ali statistički značajan utjecaj samo na pojavu GDM ( $R=0.20$ ;  $p=0.0481$ ) i ukupnu prisutnost ili odsutnost maternalnih komplikacija ( $R=0.29$ ;  $p=0.0151$ ). Odnosno, među četiri prediktorske varijable samo je pozitivna obiteljska anamneza imala statistički značajnu korelaciju prema pojavi GDM ( $\beta=0.16$ ;  $p=0.0403$ ). U slučaju ukupne prisutnosti ili odsutnosti maternalnih komplikacija, obiteljska anamneza također je bila jedina varijabla sa statistički značajnim doprinosom ukupnoj korelaciji ( $\beta=0.23$ ;  $p=0.0147$ ).

**Tablica 6:** Rezultati generalnog regresijskog modela za testiranje korelacije odabranih prediktorskih varijabli na pojavnost maternalnih komplikacija tijekom trudnoće

Maternalne komplikacije tijekom trudnoće	Statistički parametri		Prediktori			
			Dob	Obiteljska anamneza	IVF	ITM
GDM	$R=0.20$ ; $p=0.0481$ *	$\beta$	0.05	0.16	0.04	0.01
		$p$	0.375 9	0.0403*	0.483 8	0.827 2
Gestacijska hipertenzija	$R=0.12$ ; $p=0.2836$	$\beta$	0.11	0.04	0.02	0.02
		$p$	0.058 8	0.5251	0.753 9	0.711 4
Kronična hipertenzija	$R=0.06$ ; $p=0.9044$	$\beta$	0.04	0.02	0.05	0.01
		$p$	0.450 7	0.7456	0.432 5	0.904 7
Preeklampsija	$R=0.10$ ; $p=0.5174$	$\beta$	0.08	0.03	0.03	0.06
		$p$	0.155 8	0.6369	0.640 9	0.324 3
Općenita prisutnost maternalnih komplikacija	$R=0.29$ ; $p=0.0151$ *	$\beta$	0.03	0.23	0.10	0.07
		$p$	0.661 9	0.0147*	0.077 7	0.174 3



**Slika 7:** Postotak perinatalnih komplikacija u bikorijalnih (DC) i monokorijalnih (MC) blizanaca majki s (GDM+) i bez (GDM-) gestacijskog dijabetesa melitusa



**Slika 8:** Postotak neonatalnih komplikacija u bikorijalnih (DC) i monokorijalnih (MC) blizanaca majki s (GDM+) i bez (GDM-) gestacijskog dijabetesa melitusa



## **RASPRAVA**

Ova retrospektivna kohortna studija imala je za cilj usporediti perinatalni i rani neonatalni ishod kod trudnica s bikorijalnim i monokorijalnim trudnoćama u ovisnosti o prisutnosti GDM-a kao i ustanoviti eventualne rizične čimbenike majki blizanaca za razvoj GDM-a.

U skladu s našim rezultatima, brojne su studije (20-22) izvijestile da je visok ITM prije trudnoće predstavlja čimbenik rizika za razvoj GDM u blizanačkoj trudnoći. Također, u skladu sa studijama rađenih kod žena s jednoplodnom i blizanačkom trudnoćom (20,21), i naše ispitanice pokazuju statistički veću učestalost GDM-a kod onih starije životne dobi u odnosu na ispitanice mlađe životne dobi. Medijan godina bio je veći u GDM+ grupama u odnosu na GDM-.

Nadalje, među četiri grupe ispitanica pronađena je značajna razlika u učestalosti začeća pomoću IVF-a. Očekivano, najveći udio žena koje su zanijele IVF postupkom bio je u BC skupini trudnoća, neovisno o statusu GDM-a.

Trenutačno postoje ograničeni podaci o utjecaju GDM-a na stope carskih rezova u blizanačkim trudnoćama. Iako je u Tablici 2. vidljivo da se najveći broj blizanačkih trudnoća dovrši elektivnim ili hitnim carskim rezom, uvidom u naše rezultate nije uočena statistički značajna razlika u načinu poroda između blizanačkih trudnoća s i bez GDM-a (28)

Iako je nekolicina istraživanja pokazala da postoji povezanost između gestacijskog dijabetesa u blizanačkim trudnoćama i razvoja preeklampsije (21-23), ta povezanost nije bila dosljedna u svim studijama. Prema rezultatima Hirsch et al. (25) i Mourad et al. (26) pojava preeklampsije u blizanačkim trudnoćama nije se javljala učestalije u trudnoćama kompliciranim gestacijskim dijabetesom, što je ujedno u skladu s rezultatima naše studije. Ovakva nedosljednost među rezultatima brojnih istraživanja potencijalno ukazuje na to da je povezanost između GDM-a i preeklampsije u žena s blizanačkim trudnoćama uzrokovana multiplim čimbenicima (eng. *confounders*), poput visokog ITM-a prije trudnoće i primipariteta. (17)

Komplikacije kao što su sIUGR, TTTS i TAPS pokazale su statistički značajnu veću učestalost kod MC trudnica s GDM u odnosu na MC trudnice bez GDM. Također, najveća učestalost kongenitalnih malformacija jednog ili oba blizanca bilježi se u MC GDM+ grupi.

Nadalje, među promatranim skupinama postoji statistički značajna razlika u gestacijskoj dobi pri porodu. Uvidom u Tablicu 3., vidljivo je da je najveći postotak BC i MC GDM+ trudnoća porođen u intervalu između 35-og i 37-og tjedna trudnoće, dok je u BC GDM- grupi blizanaca najveći postotak onih koji su dosegli potpunu gestacijsku zrelost. MC GDM- trudnoće bilježe jednak postotak porođenih blizanaca u periodu između 35-og i 37-og, odnosno 38-og do 41-og tjedna gestacije. Činjenicu

da se blizanci iz GDM+ grupa rađaju ranije, podupiru i veći postotci u neonatalnim komplikacijama kao što su komplikacije prematuriteta i pojava neonatalne infekcije.

Svrha ove studije bila je usporediti i rane neonatalne ishode između blizanačkih trudnoća kompliciranih GDM-om i trudnoća bez GDM-a. Dostupan je mali broj studija o komplikacijama prematuriteta novorođenčadi rođenih iz blizanačkih trudnoća kompliciranih GDM-om. Naši rezultati sugeriraju povećanu učestalost komplikacija prematuriteta kao što su RDS (27,28), ROP, NEC ili IVH u oba gemina, što je vjerojatno pridonijelo većoj učestalosti prijema na odjele intenzivne njege (29–31) i duljoj hospitalizaciji. Navedeno je potvrđeno provedbom generalnog regresijskog modela GDM-a u ovisnosti o komplikacijama prematuriteta.

Jedna od glavnih prednosti ove studije je postojanje uniformno opisane skupine roditelja iz tercijarnog centra s jednakim kriterijima za postavljanje i terapiju GDM-a kao i drugih komplikacija trudnoće. Zbog relativno velike veličine uzorka, naša je studija uspjela otkriti značajne razlike u nepovoljnim perinatalnim ishodima blizanačkih trudnoća kompliciranih GDM-om. Međutim, potrebno je provesti veće studije o glikemijskim trendovima u blizanačkoj trudnoći. Također, potrebne su studije koje procjenjuju kako liječenje GDM-a, a posebno učinak kontrole glikemije, utječe na perinatalni ishod. Ograničenje ove studije je nedovoljan broj MCMA trudnoća potrebnih za statističko mjerenje, što je ujedno i razlog isključenja ove skupine iz statističke analize. Uz to, ograničenje ove studije je i činjenica da je ono retrospektivno stoga neki podaci nisu bili dostupni analizi.

## **ZAKLJUČAK**

Prema prikazanim podacima u ovom istraživanju, možemo zaključiti da je u žena s višeplođnim trudnoćama koje su komplicirane s gestacijskim dijabetesom potrebna rana i visoko kvalitetna razina antenatalne skrbi u tercijarnim centrima.

Unatoč višoj stopi prijevremenih poroda kod naših ispitanica, nije zabilježena pojavnost neonatalne smrti, iz čega možemo zaključiti kako se u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb pravovremeno reagira te postoje dobri protokoli za zbrinjavanje kako majki, tako i novorođenčadi.

Zaključno, GDM+ blizanačke trudnoće predstavljaju visokorizičnu skupinu koja zahtijeva daljnja istraživanja kojima bi se odredile optimalne strategije upravljanja u svrhu postizanja najboljeg mogućeg ishoda i za majku i za novorođenčad.

## **ZAHVALE**

*Najveće i posebno hvala mentorici i ogromnoj inspiraciji dr.sc. Vesni Sokol Karadjole. Nadahnuli ste me da vrijednim radom i predanošću slijedim svoje ciljeve. Puno hvala na poticajima, podršci i konstantnoj dostupnosti.*

*Hvala Ana Mariji Grubišić za savjete i pomoći pri prikupljanju podataka i Stipi Dumančiću za statističku obradu istih.*

*Hvala mojoj obitelji koja me bodrila na svakom koraku tijekom svih ovih godina.*

*Hvala svim prijateljima i kolegama koji su učinili ovaj studij upola lakšim i ovih 6 godina nezaboravnim.*

## **LITERATURA**

1. Sebghati M, Khalil A. Reduction of multiple pregnancy: Counselling and techniques. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021 Jan;70:112–22.
2. Reddy UM, Branum AM, Klebanoff MA. Relationship of maternal body mass index and height to twinning. *Obstet Gynecol*. 2005 Mar;105(3):593–7.
3. Jha P, Morgan TA, Kennedy A. US Evaluation of Twin Pregnancies: Importance of Chorionicity and Amnionicity. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2019 Dec;39(7):2146–66.
4. Smith J, Treadwell MC, Berman DR. Role of ultrasonography in the management of twin gestation. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2018 Jun;141(3):304–14.
5. Sokol Karadjole Vesna, Ivanišević Marina. Ultrazvučna dijagnostika i malformacije blizanačkih trudnoća. *Gynaecol Perinatol*. 26(1):6–13.
6. Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Feb;47(2):247–63.
7. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health (UK). Multiple Pregnancy: The Management of Twin and Triplet Pregnancies in the Antenatal Period [Internet]. London: RCOG Press; 2011 [cited 2022 Jun 29]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83105/>
8. Arulkumaran S, Ledger W, Denny L, Doumouchtsis S, editors. *Oxford textbook of obstetrics and gynaecology*. New product. New York: Oxford University Press; 2019. (Oxm-ot).
9. Norwitz ER, Edusa V, Park JS. Maternal physiology and complications of multiple pregnancy. *Semin Perinatol*. 2005 Oct;29(5):338–48.
10. Addendum. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl. 1):S15-S33. *Diabetes Care*. 2021 Sep;44(9):2182.
11. UpToDate [Internet]. [cited 2022 Jun 14]. Available from: <https://www.uptodate.com/share-content-messaging?errorMessage=invalidLink#H1>
12. Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Watanabe R. What Is Gestational Diabetes? *Diabetes Care*. 2007 Jul 1;30(Supplement\_2):S105–11.
13. Josip Đelmiš, Slavko Orešković i suradnici. *Fetalna medicina i opstetricija*. Medicinska naklada;

14. Dodd JM, Crowther CA, Antoniou G, Baghurst P, Robinson JS. Screening for gestational diabetes: the effect of varying blood glucose definitions in the prediction of adverse maternal and infant health outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007 Aug;47(4):307–12.
15. Noctor E, Crowe C, Carmody LA, Saunders JA, Kirwan B, O'Dea A, et al. Abnormal glucose tolerance post-gestational diabetes mellitus as defined by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. *Eur J Endocrinol*. 2016 Oct;175(4):287–97.
16. Chatfield J. ACOG issues guidelines on fetal macrosomia. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Am Fam Physician*. 2001 Jul 1;64(1):169–70.
17. Hung TH, Hsieh TT, Shaw SW, Kok Seong C, Chen SF. Risk factors and adverse maternal and perinatal outcomes for women with dichorionic twin pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus: A retrospective cross-sectional study. *J Diabetes Investig*. 2021 Jun;12(6):1083–91.
18. González González NL, Goya M, Bellart J, Lopez J, Sancho MA, Mozas J, et al. Obstetric and perinatal outcome in women with twin pregnancy and gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Jul;25(7):1084–9.
19. Kim S yeon, Hong S yeon, Kim Y, Kwon DY, Park H, Sung JH, et al. Maternal pre-pregnancy body mass index and the risk for gestational diabetes mellitus in women with twin pregnancy in South Korea. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2021 Sep;60(5):863–8.
20. Hirsch L, Berger H, Okby R, Ray JG, Geary M, McDonald SD, et al. Incidence and risk factors for gestational diabetes mellitus in twin versus singleton pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Sep;298(3):579–87.
21. Hung TH, Chu FL, Hsieh TT. Risk factors for gestational diabetes mellitus among women screened with the two-step and one-step methods: A before-and-after study. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018 Oct;57(5):668–71.
22. Cho HJ, Shin JS, Yang JH, Ryu HM, Kim MY, Han JY, et al. Perinatal outcome in twin pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus: a comparative study. *J Korean Med Sci*. 2006 Jun;21(3):457–9.
23. Erez O, Vardi IS, Hallak M, Hershkovitz R, Dukler D, Mazor M. Preeclampsia in twin gestations: association with IVF treatments, parity and maternal age. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2006 Mar;19(3):141–6.
24. Guillén MA, Herranz L, Barquiel B, Hillman N, Burgos MA, Pallardo LF. Influence of gestational diabetes mellitus on neonatal weight outcome in twin pregnancies. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2014 Dec;31(12):1651–6.
25. Hirsch L, Berger H, Okby R, Ray JG, Geary M, McDonald SD, et al. Gestational diabetes mellitus is associated with adverse outcomes in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Jan;220(1):102.e1-102.e8.

26. Mourad M, Too G, Gyamfi-Bannerman C, Zork N. Hypertensive disorders of pregnancy in twin gestations complicated by gestational diabetes. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2021 Mar;34(5):720–4.
27. Rauh-Hain JA, Rana S, Tamez H, Wang A, Cohen B, Cohen A, et al. Risk for developing gestational diabetes in women with twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009 Jan;22(4):293–9.
28. Simões T, Queirós A, Correia L, Rocha T, Dias E, Blickstein I. Gestational diabetes mellitus complicating twin pregnancies. *J Perinat Med [Internet]*. 2011 Jan 1 [cited 2022 Jul 4];39(4). Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpm.2011.048/html>
29. Buhling KJ, Henrich W, Starr E, Lubke M, Bertram S, Siebert G, et al. Risk for gestational diabetes and hypertension for women with twin pregnancy compared to singleton pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2003 Nov;269(1):33–6.
30. Ooi S, Wong VW. Twin Pregnancy With Gestational Diabetes Mellitus: A Double Whammy? *Diabetes Care*. 2018 Feb 1;41(2):e15–6.
31. McGrath RT, Hocking SL, Scott ES, Seeho SK, Fulcher GR, Glastras SJ. Outcomes of twin pregnancies complicated by gestational diabetes: a meta-analysis of observational studies. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2017 Apr;37(4):360–8.

## **POPIS SLIKA**

**Slika 1:** Prikaz mogućih tipova blizanaca - Redrawn from Benirschke K, Driscoll SG: Pathology of the Human Placenta. New York, Springer-Verlag, 1974, p 263. izvor: <https://doctorlib.info/gynecology/hacker-moore-essentials-obstetrics-gynecology/13.html> [pristupljeno: 19.05.2022]

**Slika 2:** Ultrazvučni prikaz blizanačke trudnoće s jasno vidljive dvije posteljice. (izvor: Uptodate <https://www.uptodate.com/contents/twin-pregnancy-overview?csi=912ebf41-b46d-4d5d-b632-82d042afb59a&source=contentShare#H2025667378>) [pristupljeno: 16.03.2022.]

**Slika 3:** Ultrazvučni prikaz bikorijata biamnijata; strijelica prikazuje karakterističnu triangularnu projekciju, poznatu kao lambda znak. (izvor: Uptodate: <https://www.uptodate.com/contents/twin-pregnancy-overview?csi=912ebf41-b46d-4d5d-b632-82d042afb59a&source=contentShare#H2025667378>) [pristupljeno: 16.03.2022.]

**Slika 4:** Ultrazvučni prikaz tanke membrane monokorijata biamnijata; strijelica prikazuje tanku međublizanačku membranu i karakterističan izgled insercije u placentu, tzv. T znak (izvor Uptodate: <https://www.uptodate.com/contents/twin-pregnancy-overview?csi=912ebf41-b46d-4d5d-b632-82d042afb59a&source=contentShare#H2025667378>) [pristupljeno: 17.03.2022.]

**Slika 5:** Ultrazvučni prikaz monokorijata monoamnijata; na slici se ne vidi prisutstvo međublizanačke membrane (izvor: Monozygotic twinning and IVF/ICSI treatment: A report of 11 cases and review of literature - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/Ultrasonic-image-of-a-monoamniotic-monochorionic-pregnancy-at-10-weeks-gestation\\_fig4\\_12348665](https://www.researchgate.net/figure/Ultrasonic-image-of-a-monoamniotic-monochorionic-pregnancy-at-10-weeks-gestation_fig4_12348665) [pristupljeno 17.03.2022]

**Slika 6:** protokol sakupljanja podataka i formiranja konačnih grupa za naše istraživanje

**Slika 7:** Postotak perinatalnih komplikacija u bikorijalnih (DC) i monokorijalnih (MC) blizanaca majki s (GDM+) i bez (GDM-) gestacijskog dijabetesa melitusa

**Slika 8:** Postotak neonatalnih komplikacija u bikorijalnih (DC) i monokorijalnih (MC) blizanaca majki s (GDM+) i bez (GDM-) gestacijskog dijabetesa melitusa



## **POPIS TABLICA**

**Tablica 1:** Karakteristike ispitanica

**Tablica 2:** Perinatalne komplikacije

**Tablica 3:** Ishodi porođaja i pojavnost neonatalnih komplikacije

**Tablica 4:** Rezultati generalnog regresijskog modela za testiranje korelacije tipa blizanačke trudnoće u kombinaciji s/bez GDM-a te pojavnosti fetalnih komplikacija

**Tablica 5:** Rezultati generalnog regresijskog modela za testiranje korelacije tipa blizanačke trudnoće u kombinaciji s/bez GDM-a te pojavnosti fetalnih komplikacija

**Tablica 6:** Rezultati generalnog regresijskog modela za testiranje korelacije odabranih prediktorskih varijabli na pojavnost maternalnih komplikacija tijekom trudnoće

## **ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 12. lipnja 1997. godine u Zagrebu gdje sam završila Osnovnu školu Stenjevec i potom Gimnaziju Lucijana Vranjanina, opći smjer. Medicinski fakultet u Zagrebu sam upisala u akademskoj godini 2016./2017.

Tijekom studija sam bila demonstratorica iz kolegija Anatomija (ak.god. 2017./2018. - ak.god. 2020./2021.). Dobitnica sam Dekanove nagrade za najboljeg studenta godine u akademskoj godini 2019./2020. Sudjelovala sam na brojnim stručnim tečajevima, radionicama i kongresima te se uključivala u volontersko djelovanje raznih studentskih organizacija.

Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom (Goethe-Zertifikat, C1).