

# Značaj gestacijskog dijabetesa u prevenciji metaboličkog sindroma

---

**Gabrić, Tin**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*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:105:408802>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-09**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Tin Gabrić**

**Značaj gestacijskog dijabetesa u prevenciji  
metaboličkog sindroma**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkoga bolničkog centra i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc Josipa Jurasca i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024..

## KRATICE

acetil-CoA – acetil koenzim A

AMPK – kinaza aktivirana adenozinmonofosfatom (engl. Adenosine Monophosphate Activated Kinase)

CRP – C-reaktivni protein (engl. C-reactive protein)

DM1 – dijabetes melitus tipa 1

DM2 – dijabetes melitus tipa 2

GAD – dekarboksilaza glutaminske kiseline (engl. Glutaminic Acid Decarboxylase)

GDM – gestacijski dijabetes melitus

HbA1C – glikirani hemoglobin

GLUT – prijenosnik glukoze (engl. Glucose Transporter)

GUK – glukoza u krvi

GUP – glukoza u plazmi

HDL – lipoprotein velike gustoće (engl. High Density Lipoprotein)

HOMA IR2 – inzulinska rezistencija prema homeostatskom modelu 2 (engl.

Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance 2)

hCG – humani korionski gonadotropin

hPL – humani placentalni laktogen

IDF – Međunarodna udruga za dijabetes (engl. International Diabetes Federation)

IL-1 – interleukin 1

IL-6 – interleukin 6

ITM – indeks tjelesne mase

LDL – lipoprotein male gustoće (engl. Low Density Lipoprotein)

MAPK – protein kinaza aktivirana mitogenom (engl. Mitogen Activated Protein Kinase)

MetS – metabolički sindrom (engl. Metabolic syndrome)

NAFLD – ne-alkoholna bolest masne jetre (engl. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)

OGTT – oralni test tolerancije glukoze (engl. Orgal Glucose Tolerance Test)

pCRH – placentni kortikotropin oslobađajući hormon

SMK – slobodne masne kiseline

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

TNF- $\alpha$  – čimbenik nekroze tumora  $\alpha$  (engl. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ )

## SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD .....	1
2. ŠEĆERNA BOLEST .....	2
3. METABOLIČKI SINDROM.....	3
4. GESTACIJSKI DIJABETES MELLITUS.....	5
4.1. KRITERIJI I DIJAGNOZA GDM .....	6
4.2. POSLJEDICE GDM ZA MAJKU .....	7
4.3. POSLJEDICE GDM ZA PLOD .....	8
4.4. LIJEČENJE GESTACIJSKOG DIJABETESA.....	10
9. KLINIČKA ISTRAŽIVANJA .....	12
10. ZAKLJUČAK.....	18
11. ZAHVALE.....	19
12. LITERATURA.....	20
13. ŽIVOTOPIS.....	27

## **SAŽETAK**

### **Značaj gestacijskog dijabetesa u prevenciji metaboličkog sindroma**

**Tin Gabrić**

Gestacijski dijabetes melitus (GDM) najčešći je uzrok hiperglikemije u trudnoći, stanja čija incidencija raste zadnjih godina zajedno sa pretilosti, šećernim bolestima i bolestima kardiovaskularnog sustava. GDM je bolest koja nosi rizik od kasnijih komplikacija zdravlja i majke (u vidu razvoja pretilosti, šećerne bolesti, hipertenzije i drugih kardiovaskularnih tegoba) i djeteta (poremećaji razvoja neurološkog, kardiovaskularnog i respiratornog sustava, sporiji rast, veća učestalost pretilosti). Nagađa se da anamneza GDM-a može služiti kao prediktivni faktor za kasniji razvoj metaboličkog sindroma (MetS) u žena. Zadnjih deset godina nekolicina dugotrajnih studija izvedena je sa svrhom potvrde te hipoteze. Zaključci studija nalažu da postoji statistički značajna povezanost između GDM-a i MetS-a, uz izraženu značajnost drugih čimbenika prije trudnoće poput abdominalne pretilosti te čimbenika tijekom trudnoće poput niske razine adiponektina u plazmi. Druga istraživanja na temu povezanosti GDM-a i MetS-a predlažu načine smanjivanja rizika od razvoja kasnijih komplikacija, poput terapije nadomještaja vitamina D, cinka i kalcija uz držanje režima „mediteranske“ prehrane. Od velike važnosti za suzbijanje posljedica GDM-om opterećene trudnoće jest dogovaranje učestalijih kontrolnih pregleda i pružanje korisnih i stalnih savjeta ženama s rizikom.

**Ključne riječi:** gestacijski dijabetes melitus, metabolički sindrom, abdominalna pretilost, inzulinska rezistencija, adipokini

## **SUMMARY**

### **The importance of gestational diabetes in the prevention of metabolic syndrome**

**Tin Gabrić**

Gestational diabetes mellitus (GDM) is the most common cause of hyperglycemia in pregnancy, a condition with rising incidence in recent years alongside obesity, diabetes, and cardiovascular disease. GDM carries the risk of later health complications for both the mother (in terms of developing obesity, diabetes, hypertension, and other cardiovascular issues) and the child (disorders of neurological, cardiovascular, and respiratory system development, slower growth, higher risk of obesity later in life). It is speculated that a history of GDM may serve as a risk factor for the later development of metabolic syndrome (MetS) in women. Over the past ten years, several long-term studies have been conducted with the aim of confirming this hypothesis. The conclusions of the studies indicate that there is a statistically significant association between GDM and MetS, with a notable predictive significance of other factors: those before pregnancy such as abdominal obesity and those during pregnancy such as low plasma adiponectin levels. Other research on the topic of the association between GDM and MetS suggests ways to reduce the risk of developing later complications, such as vitamin D, zinc, and calcium co-supplementation along with adhering to a "Mediterranean" diet. It is of great importance to mitigate the consequences of a pregnancy burdened by GDM by scheduling more frequent check-ups and providing useful and ongoing advice to women at risk.

**Keywords:** gestational diabetes mellitus, metabolic syndrome, abdominal obesity, insulin resistance, adipokines

## 1. UVOD

U 2019. godini oko 20 milijuna živorodene djece (15,8% svih trudnoća) donešeno je iz hiperglikemijom opterećenih trudnoća, od kojih je čak 83,6% uzrokovano gestacijskim dijabetesom melitusom (GDM) (1). Hrana nikada nije bila pristupačnija, ručni poslovi i fizikalnost nikad manje nužni. Tehnologija, mehanizacija i informacijska povezanost oblikovali su prosječni svakodnevni život u zemljama prvog svijeta. Poslovi su specijaliziraniji, a ljudi sedentarniji, pogotovo u usporedbi sa prethodnim generacijama. Nedostatak ravnoteže između ponude i potražnje na metaboličkoj razini, uz psihološke funkcije koje su još uvijek namještene na neolitičko prikupljanje i zalihovanje što veće količine oskudno prisutne hrane, prouzročili su moderno doba epidemiju pretilosti, poremećaja regulacije ugljikohidratnog metabolizma, kardiovaskularnih bolesti i metaboličkih sindroma. Procjenjeno je kako je danas u svijetu prisutno 537 milijuna ljudi sa šećernom bolešću tipa 2 (6,6% svjetske populacije), brojka za koju projekcije predviđaju rast na 783 milijuna do 2045. god (2). 1,6 milijardi ljudi (52%) imaju prekomjernu tjelesnu masu od kojih 650 milijuna (13%) ima pretilost (3). Hrvatska je jedna od vodećih zemlja po udjelu pretilosti populacije u Europi, pogotovo po pretilosti u djece (4). Dijabetes je sve češće prisutan u trudnica. Mogući mehanizam povećane pojavnosti svih navedenih metaboličkih poremećaja nalazi se u fenomenu fetalnog programiranja, opisanog u nizozemskoj prospektivnoj kohortnoj studiji (5), koji bi pomogao objasniti rekurziju ovih stanja u budućim generacijama, prijenos s koljena na koljeno. Početkom ovog stoljeća pretpostavljalo se kako je pojavnost kasnijih postpartalnih komplikacija kardiovaskularnog sustava, pretilosti i metaboličkog sindroma (MetS) povezana sa anamnezom gestacijskog dijabetesa (GDM). Svrha ovog rada je opisati i sažeti zadnjih desetak godina istraživanja na ovu temu.



## 2. ŠEĆERNA BOLEST

Šećerna bolest (lat. Diabetes mellitus (DM)) naziv je za kroničnu metaboličku disfunkciju uzrokovanu prvenstveno povišenim razinom glukoze u krvi/plazmi (GUK/GUP) (1). Etiopatološka podloga može biti raznolika, od poremećaja metabolizma masti, proteina i ugljikohidrata do poremećaja sekrecije inzulina. Karakteristični početni simptomi ove bolesti uključuju poliju, polidipsiju i poliuriju (takozvani „3-P“). Najteži simptomi ove bolesti su prisutnost ketoacidoze i neketoničnog hiperosmolarnog stanja koje se pojavi kod uznapredovale i neliječene šećerne bolesti. Dugotrajna, neliječena ili kasno otkrivena šećerna bolest često dovodi do komplikacija poput nefropatije, neuropatije, retinopatije, pojave katarakta, ne-alkoholične bolesti masne jetre (NAFLD), dijabetičkih vrijedova potkoljenice (koja se često mora sanirati amputacijom uda) te povećani rizik od pretilosti, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti i povećane podložnosti gljivičnim i bakterijskim infekcijama (poput tuberkuloze). Glavna podjela šećerne bolesti po Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) 2019. jest na Dijabetes melitus tipa 1 (DM1), Dijabetes melitus tipa 2 (DM2), hibridne oblike dijabetesa (poput ketozi sklonog DM2 i sporo razvijajućeg imunoposredovanog dijabetesa u odraslih), hiperglikemije prvi puta otkrivene tijekom trudnoće (Dijabetes melitus u trudnoći i Gestacijski dijabetes melitus (GDM)) i ostale specifične oblike dijabetesa. DM1 je određen oštećenjem  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića u endokrinom djelu gušterače (one su glavni/jedini izvor inzulina u ljudskom organizmu). Oštećenje je najčešće imunoposredovano te rezultira potpunim nedostatkom inzulina, stoga se ova bolest najčešće pojavljuje već u djetinjstvu. DM2 je određen rezistencijom na inzulin i djelomičnim poremećajem funkcije  $\beta$ -stanica. Ovaj je oblik češći od DM1, uzrokovan je ili se često pojavljuje uz pretilost te se češće pojavljuje u kasnijoj odrasloj dobi života. Kriteriji za dijagnozu simptomatskog DM temelje se na nalazima glukoze u plazmi  $> 7,0$  mmol/L na tašte ili  $\geq 11,1$  mmol/L u nasumičnom nalazu (7). Asimptomatski DM se određuje, uz GUP, udjelom/koncentracijom glikiranog hemoglobina (HbA1C) u krvi ( $\geq 6,5\%$  /  $\geq 48$  mmol/L) (8) i rezultatima oralnog testa tolerancije glukoze (OGTT). Izvodi se ingestijom otopine 75g glukoze u 200mL vode na tašte. GUP se mjeri odmah pri unosu otopine i 2h kasnije. DM je potvrđen ako je 2h nakon unosa GUP  $\geq 11,1$  mmol/L (9)).

**Tablica 1.** Kriteriji za određivanje predijabetesa i dijabetesa. Balenović A, Ožvačić-Adžić Z. ULOGA OBITELJSKOG LIJEČNIKA U UNAPRJEĐENJU ZDRAVLJA I SPRJEČAVANJU BOLESTI. Zagreb: Medicinska naklada; 2021. Tablica 7. Kriteriji za predijabetes i postavljanje dijagnoze šećerne bolesti; str. 87.

Kriteriji za određivanje:	PREDIJABETES	DIJABETES	
HbA1C	5,7 – 6,4 %	$\geq 6,5\%$	<i>Uz nalaz granične hiperglikemije Potreban još jedan pat. Nalaz uz ovaj</i>
GUP (na tašte)	5,6 – 6,9 mmol/L	$\geq 7,0$ mmol/L	<i>Uz nalaz granične hiperglikemije Potreban još jedan pat. Nalaz uz ovaj</i>
OGTT	7,6 – 11,0 mmol/L	$\geq 11,1$ mmol/L	<i>Uz nalaz granične hiperglikemije Potreban još jedan pat. Nalaz uz ovaj</i>
Nasumično izmjerena glukoza	-	$\geq 11,1$ mmol/L	<i>Dijagnostički kriterij samo uz simptomatsku hiperglikemiju</i>

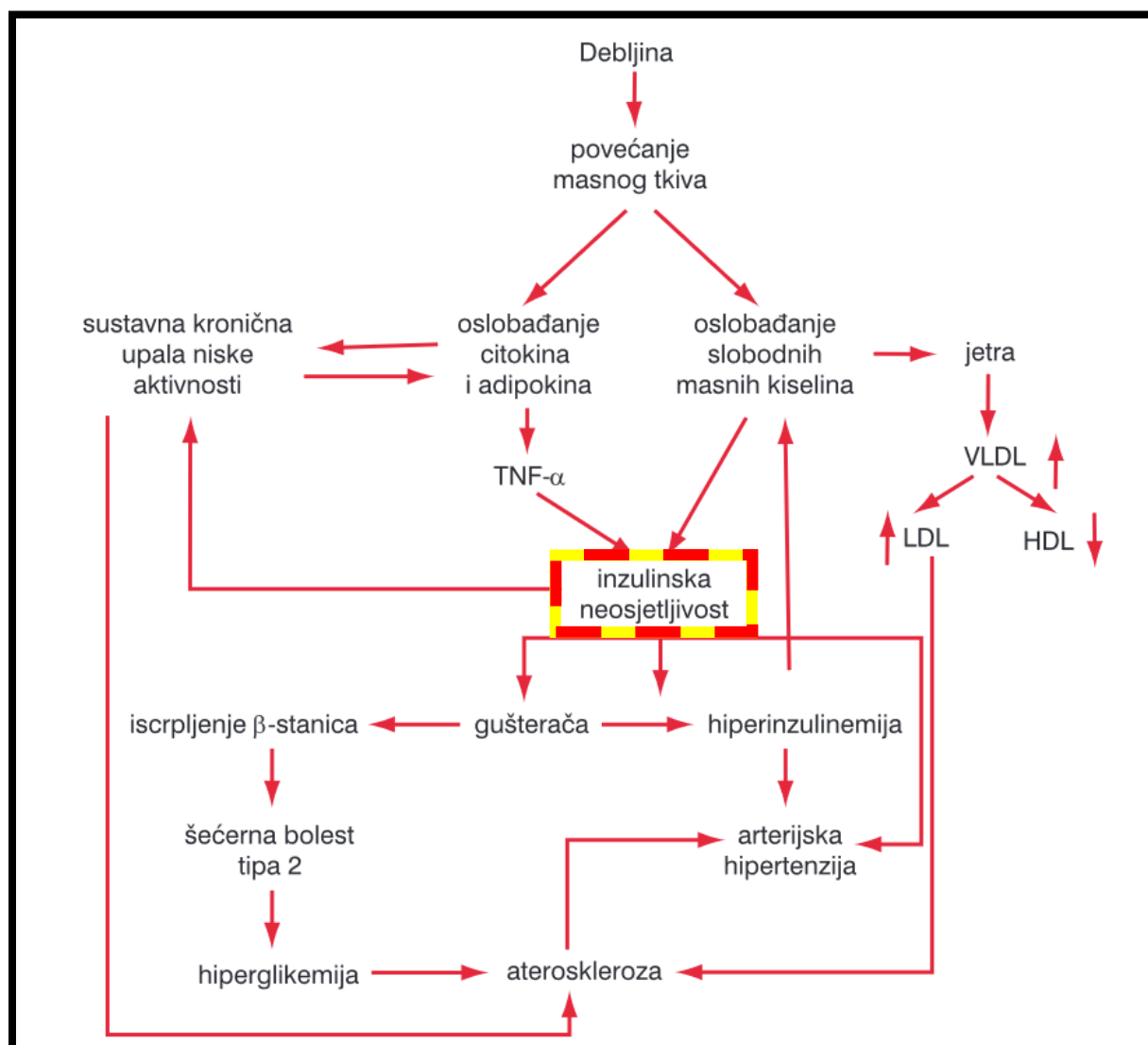
### 3. METABOLIČKI SINDROM

Metabolički sindrom (MetS) naziv je za zajedničku pojavu neosjetljivosti na inzulin ili o inzulinu neovisne šećerne bolesti, pretilosti, arterijske hipertenzije i hiperlipidemije, stoga se još naziva i „smrtonosni kvartet“ (10). MetS je značajan čimbenik rizika za razvoj i smrtnost kardiovaskularnih bolesti (CVD). Kriteriji za MetS po konsenzusu IDF-a (engl. International Diabetes Federation) opisani su u Tablici 2.

**Tablica 2.** Kriteriji za MetS prema konsenzusu IDF iz 2006. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med. 2006;23(5):469–80

Centralna pretilost (opseg struka) <b>(neophodan kriterij za definiciju MetS-a)</b>	Etnička grupa: Europljani	
	Muškarci: $\geq 94$ cm Žene: $\geq 80$ cm	
<b>+ najmanje dva od slijedećih osam kriterija</b>		
Povišeni trigliceridi u plazmi	$\geq 1,7$ $\mu\text{mol/L}$	<i>Specifično liječenje za ovo stanje</i>
Smanjen HDL-kolesterol	Muškarci: $< 1,03$ mmol/L Žene: $< 1,23$ mmol/L	<i>Specifično liječenje za ovo stanje</i>
Povišen krvni tlak	Sistolički tlak: $\geq 130$ mmHg Dijastolički tlak: $\geq 85$ mmHg	<i>Specifično liječenje za ovo stanje</i>
Hiperglikemija na tašte	$\geq 5,6$ mmol/L (kod razine više od 5,6 preporuka je OGTT, ali nije nužan za dijagnozu sindroma)	<i>Prethodno dijagnosticiran DM 2</i>

Okosnica patogeneze MetS jest inzulinska neosjetljivost (Slika 1.).



**Slika 1.** Algoritamski prikaz patogeneze metaboličkog sindroma. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija. Knj. 1. 7., obnovljeno i izmijenjeno izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Slika 6-23; str. 212.

Dva glavna uzroka nastanka inzulinske neosjetljivosti jesu: povećane plazmatske koncentracije čimbenika tumorske nekroze  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) i slobodnih masnih kiselina (SMK). Način na koji SMK i TNF- $\alpha$  uzrokuju inzulinsku neosjetljivost jest potisak prijenosa molekularnih poruka s inzulinskih receptora. Kompenzacijski se razvija hiperinzulinemija koji potiče lipolizu. SMK se povećano oslobađaju lipolizom iz trigliceridima prepunjenih adipocita. Uz to, adipociti oslobađaju adipokine i citokine te privlače makrofage koji posljedično otpuštaju brojne druge citokine (TNF- $\alpha$ , interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), i druge) čime se održava nisko aktivna

sustavna kronična upala. Proupalni adipokini poput leptina potiču razvoj MetS i povećano se oslobađaju iz masnog tkiva čija je masa i udio u tjelesnoj težini povećan kod osoba sa prekomjernom tjelesnom težinom. Prekomjerna tjelesna uzrokuje također smanjeno oslobađanje adiponektina koji su antagonisti leptina i djeluju protektivno na razvoj MetS i endotelnih disfunkcija. Hipercitokinemija i hiperlipidemija, uz inzulinsku neosjetljivost i hiperinzulizam, potenciraju razvoj prvo arterijske hipertenzije, a zatim ateroskleroze i razvoj CVD-a općenito (poput moždanog udara, infarkta miokarda...). Ako DM nije prisutan u bolesnika s MetS, oni imaju povećan rizik za razvoj te bolesti (10).

#### **4. GESTACIJSKI DIJABETES MELLITUS**

Gestacijski diabetes mellitus (GDM) je šećerna bolest koja se po prvi put otkriva tijekom trudnoće (11). Čimbenici rizika za pojavu GDM-a jesu: povišena tjelesna masa i/ili pretilost prije i tijekom trudnoće, abdominalna pretilost (opseg struka veći od 88 cm) prije i tijekom trudnoće, starija dob trudnice i prisutnost DM2 u bližoj i/ili daljnjoj rodbini (12). GDM je bolest slična DM2. U zdravih se trudnica sekrecija inzulina (izražena predprandijalnom razinom inzulina u krvi) pojačava rastom gestacijskim dobi. Inzulin u trudnoći ograničeno djeluje na metabolizam ugljikohidrata. Povećana koncentracija inzulina prouzrokuje rezistenciju koja pogoršava manifestni i uzrokuje gestacijski dijabetes. Inzulinska rezistencija jest stoga okosnica patogeneze GDM-a (kao i MetS-a) te dovodi do hiperglikemije i hiperinzulinemije i dodatno pogoršava regulaciju inzulinskih receptora. Znak inzulinske rezistencije u trudnoći jest izrazito smanjena učinkovitost inzulinske regulacije šećera u krvi trudnica koje su u trećem tromjesečju. GDM najčešće nastaje u drugom tromjesečju trudnoće. Trudnoća ima dijabetogeni utjecaj na metabolizam trudnice. Glavni je čimbenik dijabetogenosti trudnoće razvoj placente čija je funkcija između ostalog i lučenje placentarnih proteinskih i steroidnih hormona. Placentarni steroidni i proteinski hormoni imaju dijabetogeni utjecaj. Humani korionski gonadotropin (h-CG) djeluje proinzulinski do 20. tj. (oko 5. mj.) trudnoće (13–15), nakon dominantnije djeluju anti-inzulinski hormoni (placentni laktogen (hPL)(16), placentni hormon rasta (PGH)(17), placentni kortikotropin oslobađajući hormon (pCRH)(18)), čije djelovanje uzrokuje postepeno smanjivanje tolerancije glukoze . Ostali mehanizmi kojim bi trudnoća mogla djelovati

dijabetogeno uključuju: povećanu razgradnju inzulina, povećanu sekreciju proinzulina (19) ili drugih hormona s antiinzulinskim djelovanjem. Majčina hiperglikemija izravno uzrokuje fetalnu hiperglikemiju slobodnim prolazom čestica glukoze kroz placentarnu barijeru. Povećana koncentracija glukoze u fetalnom krvotoku stimulira beta-stanice fetalne gušterače na povećanu inzulinsku proizvodnju. Placenta s druge strane ne dopušta prijenos fetalnog inzulina u majčin krvotok što uzrokuje metabolizaciju većine majčine glukoze u samom fetusu, stvarajući metaboličke i morfološke poremećaje ploda. GDM ima nepovoljan utjecaj za trudnoću, fetus kao i za budući život majke i djeteta. Pravovremeno postavljanje dijagnoze GDM je važno zbog povišenog perinatalnog mortaliteta i morbiditeta trudnica sa GDM-om. Čimbenici rizika za razvoj GDM-a jesu:

#### **4.1. KRITERIJI I DIJAGNOZA GDM-A**

Najvažniji kriteriji za definiciju GDM mogu se svesti na postojanje poremećaja tolerancije glukoze i ranije neprepoznatu šećernu bolest (11). Ne postoji jedinstveni kriterij za dijagnozu GDM-a te variraju ovisno o zdravstvenom sustavu država. Prvi dijagnostički kriterij za dokazivanje GDM-a bio je O'Sullivanov i Mahanov iz 1964. (20) koji se temeljio na jednosatnom provokacijskom testu glukoze (GCT) za skrining i na 100g trosatnom OGTT na tašte za potvrdu GDM-a. Taj se sustav kriterija do danas koristi kao temelj brojnih istraživanja GDM-a. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) zadnjih je par desetljeća sastavljala i sazivala konzilije u svrhu ustanovljenja temeljnih i jedinstvenih standardiziranih kriterija za definiciju dijagnozu GDM. Zadnja revizija tih kriterija izdana je 2013 (21) i temelji se na graničnim vrijednostima postavljenim u dijagnostičkim kriterijima za GDM Međunarodne udruge studijskih grupa za dijabetes i trudnoću 2010. (IADPSG) (22). Granične vrijednosti ovih i drugih kriterija za dijagnozu GDM-a navedene su u Tablici 3. Ako je vrijednost glukoze natašte  $\geq 7,8$  mmol/L smatra se da je žena imala dijabetes prije trudnoće. Određivanje glikemije u trudnoći koristi vensku plazmu ili serum koristeći enzimazsku metodu. Ako je vrijednost glukoze natašte  $>7,0$  mmol/L postavlja se dijagnoza manifestnog dijabetesa (2). Odmah nakon dijagnoze GDM-a potrebno je učiniti UZV pregled radi određivanja veličine ploda i količine plodne vode. Glukozu u plazmi potrebno je pratiti svaka 3 sata uz kontinuiranu kardiokografiju intrapartalno i postpartalno. Struka

preporuča da se kod trudnica sa potvrđenim GDM ili manifestnim dijabetesom trudnoća treba dovršiti prije kraja 40. tjedna, indukcijom ili spontano. Testirati se trebaju sve trudnice koje ne boluju od dijabetesa, kojima dijabetes nije otkriven te kojima nije bila postavljena dijagnoza dijabetesa.

**Tablica 3.** Sažeti pregled odabranih kriterija za dijagnozu GDM, temeljem OGTT-a. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. NIH Consensus State Sci Statements. 2013;29:1–31.

Naziv kriterija	Godina utemeljenja	Broj koraka	Obrok glukoze (g)	Granične vrijednosti GUK/GUP (mmol/L)			
				Natašte	1 sat	2 sata	3 sata
O'sullivan i Mahan	1964	Dva	100	5,0	9,2	8,1	6,9
Carpenter i Coustan	1982	Dva	100	5,1	10,0	8,6	7,8
Svjetska zdravstvena organizacija (SZO)	1999	Jedan	75	7,0	-	7,8	-
Američka dijabetička udruga (ADA)	2004	Dva	100	5,3	10,0	8,6	7,8
Međunarodna udruga studijskih grupa za dijabetes i trudnoću (IADPSG)	2011	Jedan	75	5,1	10,0	8,5	-
SZO 2013.	2013	Jedan	75	5,1	10,0	8,5	-
Američki nacionalni institut za izvrsnost u zdravstvenoj njezi (NICE)	2015	Jedan	75	5,6	-	7,8	-

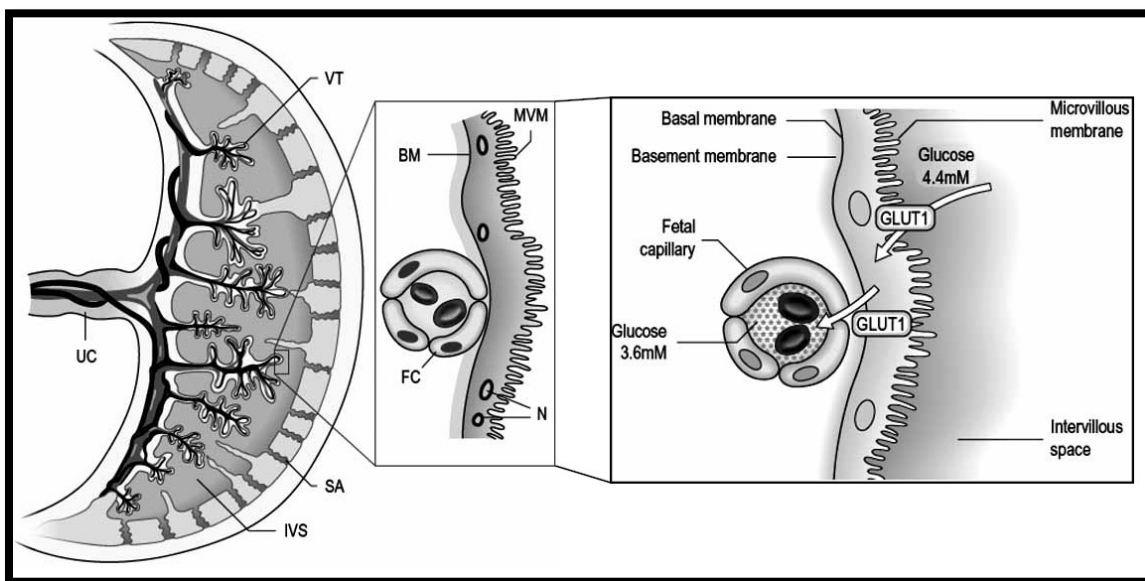
#### 4.2. POSLJEDICE GDM-A ZA MAJKU

Tijekom trudnoće opterećene GDM-om veće su šanse za razvoj raznih hipertenzivnih poremećaja vezanih uz trudnoću (HDP), kao što su preeklampsija i gestacijska hipertenzija. (23–25) Posljedice GDM-a neposredno vezane uz porođaj jesu makrosomna novorođenčad (tjelesna težina pri porođaju veća od 4000 g) i povećani perinatalni mortalitet. Dugotrajne posljedice najčešće uključuju povećani rizik za razvoj DM2 kasnije u životu. Povećana potreba za inzulinom tijekom trudnoće, pretilost, adipozitet porast težine nakon porođaja povezani su sa nastankom DM2. Istraživanja su pokazala kako bi makrosomija ploda mogla također biti prediktivni čimbenik za nastanak DM2 kod žena sa trudnoćom opterećenom GDM-om unutar 6 mj. postpartum. (26) Otprilike 5-10% trudnica sa GDM razviti će DM1 (11). Čimbenici rizika za razvoj DM1 su prisutnost protutijela na B-stanični autoantigen i protutijela na dekarboksilaze glutaminske kiseline (GAD) u krvotoku. GDM je povezan sa značajnim porastom rizika od pojave CVD-

a nakon opterećene trudnoće (27), pogotovo uz dodatne čimbenike egzacerbacije kao što su pretilost (28,29) (uzrok kronične supkliničke upale), prisutnost proupalnih faktora poput interleukina 6, inhibitora aktivatora plazminogea 1, CRP-a, fibrinogena te niske razine adiponektina tijekom i nakon GDM-om opterećene trudnoće (30–32)

#### 4.3. POSLJEDICE GDM-A ZA PLOD

GDM dovodi do hipertrofije i hiperplazije ploda, visceromegalije i povećane lipogeneze. (11) GDM uzrokuje fetalnu okolinu prezasićenu glukozom (molekule glukoze majke kroz posteljicu prelaze u krv i plodnu tekućinu zbog osmotskog gradijenta i prisustva GLUT proteina prenositelja glukoze (Slika 2.)), koja je etiopatološka podloga za sve negativne posljedice na razvoj ploda i djeteta rođenog od takve trudnoće.



**Slika 2.** Prikaz anatomije posteljice i prijenos glukoze iz majčinog u fetalni krvotok. Jansson T, Myatt L, Powell T. The Role of Trophoblast Nutrient and Ion Transporters in the Development of Pregnancy Complications and Adult Disease. Current vascular pharmacology. 2009; 7. izd; str. 521-33.

Fetalna hipoksija i ishemija može biti uzrokovana patološkim promjenama kapilara u mikrovilima posteljice (33), oštećenjem endotelocita umbilikalne arterije (34) i pojačanim općim metabolizmom ploda zbog hiperinzulinemije uzrokovane povećanom količinom glukoze (35). Teža posljedica hiperinzulinemije je neonatalna asfiksija uzrokovana potiskivanjem djelovanja glukokortikoida na pravovremenu sintezu surfaktanta u važnom periodu razvoja i sazrijevanja pluća

(36). Fetalna hipoksija potiče pojačano stvaranje eritrocita u plodu, što nakon porođaja može rezultirati izraženijom hiperbilirubinemijom i žuticom (37). Srce ploda može biti hipertrofirano tijekom i nakon GDM trudnoće (38–40). Srce ploda GDM trudnoće podložnije je ishemijsko-reperfuzijskim ozljedama zbog smanjene aktivnosti kinaze aktivirane adenozinmonofosfatom (AMPK) i acetil koenzima A (acetil-CoA) (41). Kod ovakvih plodova primjećena je puno veća učestalost abnormalnih nalaza elektrokardiograma (EKG) (42). Nekolicina je istraživanja zaključila kako postoji proporcionalna povezanost između prisutnosti i težine GDM-a u trudnoći i smanjenja kognitivnog kapaciteta kasnije u životu potomstva. Slično kao i razvoj respiratornog sustava, važne strukture živčanog sustava ploda počinju se stvarati u kasnijoj polovici gestacije. Hiperglikemija ploda dovodi do hiperinzulinemije i, važnije, do hiperketonemije, koja je glavni uzrok poremećaja u razvoju živčanog sustava ploda i oštećenja moždanog tkiva. Ozljede uzrokovane ovim mehanizmom, pogotovo ako se glikemija ne korigira, ostaju trajne. (43). Kasnije u životu živčani je sustav podložniji ozljedama i osjetljiviji na hipoglikemijska oštećenja zbog prilagodbe metabolizma neurona na više koncentracije glukoze. Hiperglikemija povećava i oksidativni stres u organizmu ploda koji doprinosi oštećenju DNA te posljedično aktivaciji odgovora na oštećenje DNA u stanicama (44). Taj proces povezan je sa ubrzanim starenjem, češćom apoptozom (45) i smanjenjem sposobnosti diferencijacije kod mezenhimalnih matičnih stanica koštane srži, koje su prekursor mnogih neophodnih stanica za obnavljanje tkiva, strukturu i funkciju organizma, uključujući osteoblaste – stanice graditelje kosti. Pokretljivost Mezenhimalnih matičnih stanica je potisnuta, a mijeloidnih stanica pojačana, što je podloga kroničnog upalnog stanja prisutnog u organizmu (46). Fetalni metabolizam se prilagodio na povišenu količinu glukoze, stoga su sustavi i geni regulirani glikemijom i inzulinom prilagođeni na povećanu potrebu za glukozom, što plod i kasnije potomstvo čini pojačano osjetljivima na hipoglikemiju (47). Metabolizam masti također je patološki promjenjen, što je očitovano porastom triglicerida, LDL kolesterola te ukupnog kolesterola. (48). Pri porođaju, novorođenče je makrosomno (Slika 2.) te poprima izgled nalik Kušingovom sindromu. Istraživanja su pokazala kako je kod djece čije su majke imale GDM tijekom trudnoće povećan rizik od pojave inzulinske rezistencije (49) i od razvoja pretilosti do 10. godine života (iako nisu pokazivali znakove poremećaja metabolizma niti su težili više od 4000 g pri rođenju).





**Slika 2.** Makrosomno novorođenče, česta posljedica djeteta trudnice sa GDM-om. Malvasi A. Intrapartum Ultrasonography for Labor Management. 2. izd. Cham: Springer Nature Switzerland; 2021. Fig. 39.1 Fetal macrosomia in fetus (B) with birth weight of 5300 g, born with cesarean delivery, above the 90th percentile for corresponding gestational age of fetus (LAG = large for gestational age); str. 459.

#### **4.4. LIJEČENJE GESTACIJSKOG DIJABETESA**

Osnovno liječenje GDM-a temelji se na dijeti (11). Ako trudnici prijete pobačaj i/ili preeklampsija potrebno je i mirovanje. U mirovanju preporučeni dnevni unos kalorija je < 1800 kcal/dan. Ako trudnica ne mora mirovati, može se kretati ili radi preporučeni dnevni unos kalorija je < 2100 kcal/dan. Prva linija farmakološke terapije GDM-a je inzulin, koji se pripisuje kod nalaza razine glikemije natašte više od 6,1 mmol/L ili kod nalaza razine inzulina u plodovnoj vodi više od 20  $\mu$ IJ/L. Nastoji se da se vrijednost glukoze u krvi (GUK) tijekom trudnoće održava ispod 6,0 mmol/L radi od rizika od perinatalnog mortaliteta koji je značajno povećan kod GDM-a. 5-10% trudnica sa GDM-om ne uspijeva kontrolirati glikemiju bez primjene inzulinske terapije. Praćenje glikemije kod žena sa GDM-om potrebno je nastaviti postpartalno. OGTT je potrebno ponoviti 6 tjedana nakon porođaja te ga odraditi već u ranoj fazi budućih trudnoća. Ako je u ranoj fazi trudnoće uredan, OGTT

treba ponoviti između 20. i 28. tjedna trudnoće. Uz upravljanje glikemijom, naglašava se i važnost održavanja tjelesne mase unutar fizioloških parametara (Tablica 4.). Žene čija je zadnja trudnoća bila opterećena GDM-om potrebno je pratiti nakon porođaja, prvenstveno izvršiti OGTT u više navrata: 6-12 tj. nakon porođaja, godinu dana nakon porođaja pa svake 3 godine nakon porođaja, kako bi se što ranije otkrilo patološko stanje poput DM2, CVD ili MetS. (50) Žene se isto tako savjetuje se i educira o čimbenicima rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti i/ili te se u svrhu smanjenja tog rizika potiče se na kretanje i tjelovježbu.

**Tablica 4.** Đelmiš J, Orešković S. Fetalna medicina i opstetricija, Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Tablica 51-6. Preporuke za liječenje trudnica sa GDM-om; str. 415.

<b>A. Praćenje uhranjenosti i kontrola trudnica s GDM-om:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) antropometrijski podatci,</li> <li>b) laboratorijski podatci koji su u vezi s uhranjenošću,</li> <li>c) podatci o prehrani (navike).</li> </ul>
<b>B. Preporuke o prehrani trudnice (25-35 kcal/kg idealne tjelesne mase):</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) potreba za primjerenim unosom masti i proteina,</li> <li>b) edukacija trudnice u pripremi jelovnika,</li> <li>c) jelovnik treba planirati da bi se: <ul style="list-style-type: none"> <li>1. održala željena tjelesna masa,</li> <li>2. uspostavila dobra metabolička kontrola,</li> <li>3. zadovolji potrebe trudnoće.</li> </ul> </li> </ul>
<b>C. Psihološki status</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) identifikacija postojećeg ili potencijalnog rizika, problema ili napetosti.</li> <li>b) liječenje treba usmjeriti na pomoć bolesnici u razumijevanju bioloških, emocionalnih i socijalnih strestova zbog trudnoće komplicirane dijabetesom.</li> </ul>
<b>D. Klinički pregled</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) anamneza/fizikalni pregled 1. ako je krvni tlak &gt; 140/90; treba liječiti hipertenziju antihipertenzivnim lijekovima</li> <li>b) svim bolesnicama treba učiniti: <ul style="list-style-type: none"> <li>1. analizu bubrežne funkcije,</li> <li>2. pregled cerviksa da bi se predvidio rizik za prijevremeni porođaj ili ako se planira indukcija porođaja.</li> </ul> </li> </ul>
<b>E. Nadzor nad fetusom</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) UZV-praćenje rasta fetusa započeti s 18-22 tjedana</li> <li>b) svaka 4 tjedna ponoviti UZV-pregled</li> <li>c) majčino praćenje aktivnosti fetusa (od 28. tjedna – do porođaja)</li> <li>d) učiniti stres-test (CST) ako je non-stres test nereaktivan</li> <li>e) učiniti fetalni biofizički profil</li> <li>f) potvrditi zrelost fetalnih pluća ako se planira dovršenje porođaja prije 39. tj.</li> </ul>
<b>F. Opstetričke komplikacije</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Prijevremeni porođaj</li> <li>2. preeklampsija</li> </ul>
<b>G. Ostale komplikacije:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>1. kronična jopertenzija</li> <li>2. bolesti štitnjače</li> <li>3. autoimunosne bolesti</li> </ul>

Intrapartalna i postpartalna skrb o ženama s GDM-om
A. Porodaj
1. pratiti GUP svaka 3 sata
2. kontinuirana kardiokografija, prema potrebi pH analiza fetalne krvi
B. Elektivni carski rez/indukcija porođaja
C. Postpartalna skrb
1. neposredna postpartalna skrb
2. dnevni profil GUP

## 5. KLINIČKA ISTRAŽIVANJA

U zadnja dva desetljeća pokrenuta su i izvršena mnoga klinička istraživanja sa ciljem otkrivanja povezanosti između GDM-a i pojave MetS. Radovi sa ovom temom su, do tada, bili malobrojni i obuhvaćali relativno malen broj sudionika praćen kroz relativno kratko vremensko razdoblje. Klinička istraživanja navedena u ovom odjeljku imale su za cilj nastaviti promatranje otprije provedenih istraživanja i studija, produbiti razumijevanje čimbenika rizika nastanka obaju od navedenih bolesti te pokušati dati uvid u novije, preciznije i pravovremenije načine procjene opasnosti od težih, dugotrajnijih komplikacija trudnoće komplicirane GDM-om.

Klaster randomizirani kontrolirani pokus prevencije GDM-a proveden je u Finskoj od 2007. do 2009. godine. (18) 7 godina kasnije od strane istog tima provedena je popratna studija prevalencije metaboličkog sindroma, jedna od prvih svoje vrste (52). Cilj studije je bio istraživanje prevalencije MetS-a 7 godina poslije trudnoće u svrhu promatranja odnosa prisutnosti GDM-a i/ili rizičnih faktora za razvoj GDM-a u ranoj trudnoći sa razvojem MetS kasnije u životu. MetS je bio definiran po IDM kriterijima (Tablica 2.). Sudionice prvotnog pokusa koje su se odazvale i zadovoljile kriterije ove studije, podijeljene su u 4 skupine: trudnice s rano prisutnim čimbenicima rizika za GDM (podijeljene su bile u skupinu koja je primala standardnu skrb i skupinu kojoj je pružana posebna savjetodavna intervencija tijekom i netom nakon trudnoće), skupinu trudnica sa rano dijagnosticiranim GDM (8.-12. tj. trudnoće) i zdravu kontrolnu skupinu. Sve sudionice istraživanja su finskog podrijetla, zato se zaključci ove studije mogu generalizirati samo za populacije europskog podrijetla. Rezultati su pokazali kako je 7 godina kasnije prevalencija MetS bila podjednaka između dvije grupe s rano prisutnim

čimbenicima rizika za GDM (grupa sa standardnom skrbi (15%), grupa s intervencijom (14%)), visoka kod grupe s rano dijagnosticiranim GDM-om (50%) te niska kod zdrave kontrolne grupe (7%). Povećani prepartalni indeks tjelesne mase (ITM) bio je jače koreliran sa kasnijim razvojem MetS nego rana prisutnost drugih čimbenika rizika za GDM. Stoga je glavni zaključak ove studije kako su povećani prepartalni ITM i rana dijagnoza GDM-a najvažniji prediktivni čimbenici za razvoj MetS 7 godina nakon trudnoće. Autori rada su naglasili potrebu za kontinuirano praćenje i savjetovanje žena sa navedenim čimbenicima rizika, pošto je za pretpostaviti kako životni izazovi i odgovornosti žena otežavaju držanje zdravog životnog stila savjetovanog i pridržavanog tijekom trudnoće. Također se napominje potreba za većim brojem istraživanja prevalencije MetS na većim uzorcima žena reproduktivne dobi sa prisutnim čimbenicima rizika za GDM.

Prospektivno opservacijsko kohortno popratno istraživanje provedeno je 2012-2014 u SAD-u (53). Cilj istraživanja bio je povezanost incidencije MetS i DM2 sa količinom uzastopnih trudnoća nakon trudnoće sa GDM-om. Ovo popratno istraživanje temeljeno je na randomiziranom kliničkom pokusu terapije za blagi GDM 2002-2007. provedenom u više zdravstvenih institucija. Kohorta je bila raspoređena u tri grupe prema broju trudnoća nakon prvotno provedenog kliničkog pokusa: grupa A (0 trudnoća, referentna grupa), grupa B (1 trudnoća) i grupa C (2 i više trudnoća). MetS je bio definiran i praćen po kriterijima Američke udruge za srce (engl. American Heart Association – AHA) i američkog Nacionalnog instituta za srce, pluća i krv (engl. National Heart Lung and Blood Institute – NHLBI). (54) Zaključak ovog istraživanja jest da su uzastopne trudnoće komplicirane GDM-om nakon trudnoće sa blagim oblikom GDM povezane sa većom rizikom od razvoja DM2, iako uzastopne trudnoće bez glikemijskih komplikacija nemaju utjecaja na pojavnost MetS i DM2.

Presječna opservacijska studija provedena je 2008. Hrvatskoj, čije su sudionice bile žene kojima je 2003. dijagnosticirana i liječena GDM-om opterećena trudnoća koja je završila živorođenim djetetom (55). Odazvalo se bilo 90 sudionica koje su zadovoljavale navedene kriterije te dale informirani pristanak za sudjelovanje u studiji. Cilj studije jest bio određivanje pojavnosti DM2 i MetS kod žena 5 godina nakon GDM-om opterećene trudnoće. Za dijagnoze GDM i DM2 korištene su bile

SZO definicije. Za dijagnozu MetS korištena je bila IDM definicija. Nad sudionicama su bili provedeni OGTT testovi, laboratorijske pretrage (serumski lipidogram: HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliceridi (TG)) i antropometrijske mjere određivanja udjela masnog tkiva u ukupnoj tjelesnoj masi (Tjelesna težina, visina, indeks tjelesne mase (ITM), opseg struka i debljina kožnih nabora („Harpenden skinfold“ kaliper). Incidencija DM2 jest bila 7,8% dok je incidencija MetS-a bila 42%. Studija jest pokazala kako su one žene sa dijagnosticiranim MetS-om također imale višu koncentraciju glukoze na tašte (određeno OGTT-om), viši ITM, viši omjer strukovi-bok te veću debljinu kožnih nabora. Studija ističe kako postoji veći rizik od razvoja DM2 i MetS kod onih žena koje su imale GDM-om opterećenu trudnoću u anamnezi, te preporuča praćenje njihova zdravstvena stanja nakon porođaja.

Prospektivno istraživanje provedeno je od 2009. do 2014. u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb (56). Svrha istraživanja bila je u otkrivanju novih ranih biljega za kasniji razvoj MetS, DM2 i poremećaja metabolizma lipida kod žena sa GDM-om opterećenom trudnoćom u anamnezi. 251 sudionica bilo je promatrano u sklopu istraživanja. Sudionice su bile razvrstane u 4 skupine po količini vremena proteklog od porođaja do kontrolnog pregleda u sklopu istraživanja (Skupina 1 = 6 mj. Skupina 2 = 1 god., Skupina 3 = 2 god, Skupina 4 = 5 god). Kontrolni se pregled sastojao od mjerenja glikemije natašte OGTT testom, mjerenja antropometrijskih mjera te od mjerenja plazmatskih koncentracija čimbenika vezanih uz upalne procese, adipozitet i poremećaj metabolizma ugljikohidrata: adiponektina, interleukina 6, inhibitora aktivacije plazminogena 1, leptina, C-peptida, HbA1c, kolesterola, triglicerida i glukoze. Rezultati su prikazivali sličnu raspodjelu vrijednosti udjela sudionica sa poremećajem glikemije natašte, DM2, arterijsku hipertenziju, ITM te naposljetku i MetS kroz četiri grupe. Vrijednosti su bile najniže u skupini 1 (niti jedna sudionica u ovoj skupini nije imala poremećaj glikemije natašte pri pregledu) te su rasle u svakoj sljedećoj skupini, sa najvišim vrijednostima prisutnima u skupini 4. (MetS = 49,1%, poremećaj glikemije natašte = 16,4%). Incidencija MetS je u ovome istraživanju bila posebno pozitivno korelirana sa prekomjenim ITM poslije GDM-om opterećene trudnoće i patološki izmjenjenim razinama adipokina i triglicerida u plazmi.

U zadnja dva navedena istraživanja također je mjerena i incidencija navike pušenja duhanskih proizvoda prije trudnoće, koja je iznosila 45% (55) svih sudionica za prvo navedeno i 47,8% (56) svih sudionica za drugo navedeno istraživanje.

Presječno istraživanje bilo je organizirano i provedeno 2020. u Švedskoj (57). Podaci su bili uzeti iz dvokrakog randomiziranog kontroliranog kliničkog istraživanja „HealthyMoms“ koje je kao primarni cilj imalo procjenu učinkovitosti promicanja zdravog kontroliranja tjelesne težine tijekom trudnoće. Sudionice te izvorne studije bile su 300 trudnica u prvom tromjesečju trudnoće u obradi u porodiljnoj ambulanti. Svrha presječnog istraživanja bila je utvrđivanje povezanosti između tjelesnog sastava i kondicije trudnica u ranoj trudnoći sa incidencijom visokog tlaka, GDM-a, inzulinske rezistencije (HOMA-IR) i MetS-a. Tjelesni sastav izražen je u obliku udjela masnog tkiva, indeksa masnog tkiva i ITM-a te je mjeran pletizmografijom istiskivanja zraka. Tjelesna kondicija izražena je mjerenjem 6-minutnog hoda i snage stiska šake pomoću dinamometra. Rezultati presječnog istraživanja pokazali su kako je iznos ITM-a, indeksa masnog tkiva i udjela masnog tkiva pozitivno koreliran sa HOMA-IR, iznosom sistoličkog tlaka i MetS-om, dok je bolja tjelesna kondicija povezana sa manjim rizikom za kasniji razvoj inzulinske rezistencije i MetS. Zaključak istraživanja jest kako je prisutnost prekomjerne količine masnog tkiva, više nego povećana ukupna tjelesna težina, glavni čimbenik rizika od razvoja MetS, GDM i inzulinske rezistencije.

Longitudinalno istraživanje provelo se u Nizozemskoj od 2007. do 2011. (58) Cilj istraživanja bio je istraživanje poveznice sedentarnog načina života i lipidograma, profila citokina i inzulinske osjetljivosti. 46 trudnica prekomjerne tjelesne težine bile su sudionici u istraživanju. Mjerenja su se odrađivala na 15. 24. i 32. tjednu gestacije. Istraživanje je dokazalo kako je kod žena mjerenih u 24. tjednu gestacije prisutna povezanost između vremena provedeno sedentarno i povišene razine kolesterola, dok su se kod mjerenja u 32. tjednu ustanovile povišene razine leptina i TNF- $\alpha$ . Istraživanje time zaključuje kako je udio vremena provedeno sedentarno u trudnoći povezano sa poremećajem lipidograma i profila citokina, no da bi se dokazalo kako smanjenje sedentarnog vremena u trudnoći djeluje stabilizirajuće za navedene faktore potrebno je provesti dodatne studije sa tim ciljem.

Neka su se istraživanja u proteklom desetljeću bavila temom intraportalne intervencije u svrhu smanjenja ili neutralizacije pojave GDM-a i ostalih metaboličkih poremećaja u trudnoći. Proučavala se učinkovitost raznih suplementarnih, prehrambenih i savjetodavnih intervencija.

Prospektivna analiza učinjena je 2014. u Maleziji (59). Analizirana je randomizirana double-blind placebo kontrolirana studija koja je trajala od 2011. do 2012. Cilj te studije je bilo promatranje utjecaja nadomjesne terapije vitaminom D na GDM trudnice postpartalno. U studiju su bile uključene trudnice azijskog (malezijskog) podrijetla, 6 do 48 tj postpartum sa dijagnozom GDM u zadnjoj trudnoći. Sudionice su probrane korištenjem podataka iz registra porođaja sa porodiljne ambulante. U prvim pokusima i mjerenjima nad sudionicama studije primijećena je visoka prevalencija deficijencije vitamina D. Nalazi studije potvrđuju normalizaciju razine vitamina D, funkcije  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića i stabilizaciju ugljikohidratnog metabolizma nakon 6-mjesečne suplementarne terapije vitaminom D3. Treba uzeti u obzir činjenicu da je studija provedena nad azijskim stanovništvom, čije su razine vitamina D pod utjecajem genetskih i okolišnih čimbenika drugačijih od onih prisutnih u europskom stanovništvu.

Randomizirani double-blind placebo kontrolirani klinički pokus izvršen je 2017. u Iranu (60). 60 Primigravida obrađivanih u sveučilišnoj bolnici, u rasponu starosti od 18-40 godina sa dijagnosticiranim GDM te bez prijašnje dijagnosticiranog DM uvedeno je u istraživanje. Svrha pokusa jest bila provjera učinkovitosti skupne suplementacije magnezija, vitamina D, cinka i kalcija u snižavanju čimbenika rizika za razvoj dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti. 6-tjedna skupna suplementacija se pokazala učinkovitom u normalizaciji HOMA-IR, razine triglicerida i VLDL-a. Treba naglasiti kako i u ovom pokusu sudionici nisu bili pripadnici europske populacije.

Prospektivna intervencijska analiza provedena je 2021 u Španjolskoj (61). Analiziralo se randomizirano istraživanje prevencije GDM-a u San Carlosu koje je započelo 2015. te koje se u vrijeme provođenja analize još odvijalo. 2526 normoglikemičnih trudnica sa manje od 12 tj trudnoće, koje su se obrađivale u

bolnici sudjelovale su u istraživanju te su se podijelile u dvije skupine: kontrolna skupina kojoj je bilo zabranjeno prehranom unositi bilo koji oblik masti i istraživana skupina koja se hranila po naputcima mediteranske dijete (jedna šaka orašastih plodova + >40mL maslinovog ulja dnevno). Analiza je pokazala kako dijetarna intervencija u obliku držanja režima mediteranske dijete u prvome trimestru trudnoće ima pozitivan učinak na sposobnost regulacije glikemije te smanjuje incidenciju MetS-a do 3 godine nakon trudnoće.

Prospektivni randomizirani kontrolirani interventni pokus izveden je od 2010. do 2013. u svrhu procjenjivanja učinkovitosti savjetodavne intervencije liječnika kod suzbijanja pojave metaboličkog sindroma ili dijabetesa melitusa kod žena dijagnosticiranih s GDM (57). Rezultati pokusa su pokazali primjetno opadanje incidencije DM2 3 godina nakon porođaja.



## 6. ZAKLJUČAK

Novija istraživanja potvrdila su da postoji statistički značajna povezanost između GDM-a i postpartalnog MetS-a. Naglasak je stavljen na prisutnost pretilosti u anamnezi prije nastupa GDM-om opterećene trudnoće kao možda najznačajnijim prediktivnim faktorom za kasniji razvoj MetS-a. Druga su istraživanja navela potencijalne interpartalne i postpartalne intervencije u obliku suplementacije hranjivih tvari, vitamina i minerala te promjene prehrambenih navika kao učinkovite načine smanjenja rizika od pojave MetS-a nakon GDM-om opterećene trudnoće. Uz potrebu za većim brojem kvalitetnih i dugotrajnijih istraživanja na temu otkrivanja ranih prediktivnih čimbenika za razvoj MetS-a u GDM-om opterećenoj trudnoći, mnoga istraživanja stavljaju naglasak na savijesnu i dosljednu postpartalnu obradu i kontrolu rizičnih žena te pružanje zdravstvenog savjeta s razumijevanjem potreba i okolnosti pacijentica.

## 7. ZAHVALE

Zahvaljujem se svome mentoru, doc.dr.sc. Josipu Jurasu, dr.med, na pruženom vremenu, znanju, pomoći i savjetovanju u izradi ovog diplomskog rada.

Mojim dragim prijateljima, Katarini, Alenu, Stjepanu, Luciji, Martini, Rafaelu, Duji, Mariji, Mateju i Jani zahvaljujem se što su mi uljepšali studentske dane svojim društvom te u mnogim trenucima nesebičnim zalaganjem omogućili da apsolviram teške ispite. Zahvaljujem se pjevačkom zboru studenata medicine „Lege Artis“ na prilici da se glazbeno izražavam tokom studija te predstavljam svoj fakultet u javnosti i inozemstvu. Zahvalan sam na svim dragim i umjetnički nastrojenim kolegama koje sam upoznao i prijateljstvima koje sam imao sreću izgraditi kroz zbor. Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima i sestri Ivi te cijeloj obitelji na nepokolebljivoj podršci i vjeri u mene tijekom cijelog studija, usprkos svim teškim situacijama.

Naposljedku bih se htio zahvaliti Adriani, na razumijevanju i podršci, na strpljenju, savjetu, pomoći i ohrabrenju tijekom izrade diplomskog rada, ali i tijekom studija.

## 8. LITERATURA

1. IDF Diabetes Atlas 2019 | IDF Diabetes Atlas 9th ed. International Diabetes Federation; 2019 [internet]. [pristupljeno 14. 6. 2024.]. Dostupno na: [https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302\\_133351\\_IDFATLAS\\_9e-final-web.pdf](https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS_9e-final-web.pdf)
2. IDF Diabetes Atlas 2021 | IDF Diabetes Atlas 10th ed. International Diabetes Federation; 2021 [internet]. [pristupljeno 31. 5. 2024.]. 135 p. Dostupno na: [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)
3. Obesity and overweight [internet]. [pristupljeno 14. 6. 2024.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
4. Musić Milanović S, Lang Morović M, Križan H. EUROPSKA INICIJATIVA PRAĆENJA DEBLJINE U DJECE, HRVATSKA 2018./2019. (CroCOSI) Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2021 [internet]. [pristupljeno 14. 6. 2024.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/03/CroCOSI-2021-publikacija-web-pages.pdf>
5. Bleker LS, de Rooij SR, Painter RC, Ravelli AC, Roseboom TJ. Cohort profile: the Dutch famine birth cohort (DFBC)— a prospective birth cohort study in the Netherlands. *BMJ Open*. 2021 Mar 4;11(3):e042078.
6. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus Geneva: World Health Organization; 2019 [internet]. [pristupljeno 27. 5. 2024.]. 36 p. Dostupno na: <https://iris.who.int/handle/10665/325182>
7. World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia : report of a WHO/IDF consultation. 2006 [internet]. [pristupljeno 27. 5. 2024.]. Dostupno na: <https://iris.who.int/handle/10665/43588>
8. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Sep;93(3):299–309.

9. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013 Oct 14;34(39):3035–87.
10. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. *Patofiziologija*. Knj. 1. 7., obnovljeno i izmijenjeno izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
11. Đelmiš J, Orešković S. *Fetalna medicina i opstetricija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
12. Kampmann U, Madsen LR, Skajaa GO, Iversen DS, Moeller N, Ovesen P. Gestational diabetes: A clinical update. *World J Diabetes*. 2015 Jul 25;6(8):1065–72.
13. Rahman NA, Rao CV. Recent progress in luteinizing hormone/human chorionic gonadotrophin hormone research. *Mol Hum Reprod*. 2009 Nov 1;15(11):703–11.
14. Parkash J, Lei Z, Rao CV. The Presence of Human Chorionic Gonadotropin/Luteinizing Hormone Receptors in Pancreatic  $\beta$ -Cells. *Reprod Sci*. 2015 Aug;22(8):1000–7.
15. Liu Y, Guo F, Maraka S, Zhang Y, Zhang C, Korevaar TIM, et al. Associations between Human Chorionic Gonadotropin, Maternal Free Thyroxine, and Gestational Diabetes Mellitus. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2021 Aug;31(8):1282–8.
16. Rassie KL, Giri R, Melder A, Joham A, Mousa A, Teede HJ. Lactogenic hormones in relation to maternal metabolic health in pregnancy and postpartum: protocol for a systematic review. *BMJ Open*. 2022 Feb 18;12(2):e055257.
17. Barbour LA, Shao J, Qiao L, Pulawa LK, Jensen DR, Bartke A, et al. Human placental growth hormone causes severe insulin resistance in transgenic mice. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Mar 1;186(3):512–7.

18. Lowry PJ. Corticotropin-releasing factor and its binding protein in human plasma. *Ciba Found Symp.* 1993;172:108–15; discussion 115-128.
19. Retnakaran R, Hanley AJG, Sermer M, Zinman B. The impact of insulin resistance on proinsulin secretion in pregnancy: hyperproinsulinemia is not a feature of gestational diabetes. *Diabetes Care.* 2005 Nov;28(11):2710–5.
20. O'sullivan JB, Mahan CM. CRITERIA FOR THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN PREGNANCY. *Diabetes.* 1964;13:278–85.
21. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy Geneva: World Health Organisation; 2013 [internet]. [pristupljeno 23. 5. 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169024/>
22. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care.* 2010 Mar;33(3):676–82.
23. Sullivan SD, Umans JG, Ratner R. Hypertension Complicating Diabetic Pregnancies: Pathophysiology, Management, and Controversies. *J Clin Hypertens.* 2011 Apr 5;13(4):275–84.
24. Joffe GM, Esterlitz JR, Levine RJ, Clemens JD, Ewell MG, Sibai BM, et al. The relationship between abnormal glucose tolerance and hypertensive disorders of pregnancy in healthy nulliparous women. Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Oct;179(4):1032–7.
25. Roberts R. Hypertension in women with gestational diabetes. *Diabetes Care.* 1998 Aug;21 Suppl 2:B27-32.
26. Pallardo F, Herranz L, Garcia-Ingelmo T, Grande C, Martin-Vaquero P, Jañez M, et al. Early postpartum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes. *Diabetes Care.* 1999 Jul;22(7):1053–8.
27. Sullivan SD, Umans JG, Ratner R. Gestational diabetes: implications for cardiovascular health. *Curr Diab Rep.* 2012 Feb;12(1):43–52.

28. Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, Glümer C, Jørgensen T, Borch-Johnsen K, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in a danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jul;90(7):4004–10.
29. Verma A, Boney CM, Tucker R, Vohr BR. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jul;87(7):3227–35.
30. Heitritter SM, Solomon CG, Mitchell GF, Skali-Ounis N, Seely EW. Subclinical inflammation and vascular dysfunction in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jul;90(7):3983–8.
31. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008 May 8;358(19):1991–2002.
32. Di Benedetto A, Russo GT, Corrado F, Di Cesare E, Alessi E, Nicocia G, et al. Inflammatory markers in women with a recent history of gestational diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest.* 2005 Jan;28(1):34–8.
33. Zhu M, Zhu X. Correlation analysis of the short-term outcome of newborns born to gestational diabetic mothers and their antenatal high-risk factors. *Zhonghua Wei Zhong Zheng Yi Xue Za Zhi.* 2019;3(12):174-178.
34. Roca-Rodríguez MM, López-Tinoco C, Murri M, Fernández-Deudero A, García-Palacios MV, García-Valero MA, et al. Postpartum development of endothelial dysfunction and oxidative stress markers in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest.* 2014 Jun;37(6):503–9.
35. Wang X. The Complications of 192 Infants of Gestational Diabetic Mellitus Mothers. *Guangxi Med Univ.* 2018;
36. Zhang M, Ma M, Wang J, Wang Y, Yang X, Fu S. Effect of Gestational Diabetes Mellitus on the Growth, Development, and Stem Cells of Offspring. *Matern-Fetal Med.* 2023 Jan;5(1):31.
37. Linyan X, Xu Z, Shumei Ma, Jun Z, Qin L. Study on the Value of Tissue Doppler Tei Index in Assessing Fetal Cardiac Function in Pregnant Women with

Gestational Diabetes and the Relationship Between Maternal and Neonatal Outcomes and Blood Glucose Control Levels | Progress in Modern Biomedicine | EBSCOhost Vol. 19. 2019 [internet]. [pristupljeno 29. 5. 2024.]. p. 3573. Dostupno na:

<https://openurl.ebsco.com/contentitem/doi:10.13241%2Fj.cnki.pmb.2019.18.038?id=ebsco:plink:crawler&id=ebsco:doi:10.13241%2Fj.cnki.pmb.2019.18.038>

38. Mei L. The effect of gestational diabetes on the cardiovascular system of the fetus and infant. *Chin Remedies Clin.* 2019;19(2):265-266.
39. Li J, Liu X, Chang C. Clinical analysis of echocardiography in evaluating fetal heart structure and function of pregnant women with gestational diabetes. *Shanxi Yi Yao Za Zhi.* 2019;48(4):476-478.
40. Aguilera J, Semmler J, Anzoategui S, Zhang H, Nicolaidis KH, Charakida M. Cardiac function in gestational diabetes mellitus: A longitudinal study from fetal life to infancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2021 Jan;128(2):272–9.
41. Hong ZOU, Xiao-xue J, Han-bing W, Ai E. Effects of gestational diabetes mellitus on cardiac contractile function of female offspring rats after ischemia/reperfusion and underlying mechanisms. *J SHANGHAI JIAOTONG Univ Med Sci.* 2016 Feb 28;36(02):211.
42. Wang Y, Fang L, X L. Fetal gestational diabetes and clinical significance of ECG change. *Yi Xue Li Lun Yu Shi Jian.* 2011;24(15):1783-1784.
43. SJ He, B Yang, XQ Du. The influence of gestational diabetes mothers on neonatal neurobehavioral development. *Shanxi Med J.* 2019;48(3):328-330.
44. Y Liu, Y Zhu, X Sheng. Effect of hyperglycemia on the senility of bone marrow stem cells. *Jiangxi Yi Yao.* 2018;53(3):221-224.
45. Hai G a. O, Xiao C, Dong-hua G, Ying-jie Z, Chang-lü LIN. Effects of high glucose on osteogenic differentiation of hBMSC. *Prevention and Treatment of Oral Diseases.* 2017 Jan 1;25(1):26–30.
46. Barman PK, Urao N, Koh TJ. Diabetes induces myeloid bias in bone marrow progenitors associated with enhanced wound macrophage accumulation and impaired healing. *J Pathol.* 2019 Dec;249(4):435–46.

47. Y Zhang. Effects of gestational diabetes mellitus on physical development and glucose metabolism in offspring. *Clin J Tradit Chin Med*. 2019;31(8):1494-1496.
48. QF Li. The effect of hyperglycemia on lipid metabolism. 2014;(24):530-531.
49. Lowe WL, Scholtens DM, Kuang A, Linder B, Lawrence JM, Lebenthal Y, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes Care*. 2019 Mar;42(3):372–80.
50. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007 Jul;30 Suppl 2:S251-260.
51. Puhkala J, Kinnunen TI, Vasankari T, Kukkonen-Harjula K, Raitanen J, Luoto R. Prevalence of metabolic syndrome one year after delivery in Finnish women at increased risk for gestational diabetes mellitus during pregnancy. *J Pregnancy*. 2013;2013:139049.
52. Puhkala J, Raitanen J, Kolu P, Tuominen P, Husu P, Luoto R. Metabolic syndrome in Finnish women 7 years after a gestational diabetes prevention trial. *BMJ Open*. 2017 Mar;7(3):e014565.
53. Varner MW, Rice MM, Landon MB, Casey BM, Reddy UM, Wapner RJ, et al. Pregnancies After the Diagnosis of Mild Gestational Diabetes Mellitus and Risk of Cardiometabolic Disorders. *Obstet Gynecol*. 2017 Feb;129(2):273–80.
54. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2735–52.
55. Bljajić D, Juras J, Ivanišević M, Đelmiš J. Učestalost metaboličkog sindroma u žena s prethodnim gestacijskim dijabetesom. *Gynaecol Perinatol* 2009;18(2):61–65. 2009;



56. Juras J. Juras 2015 - Dijabetes i metabolički sindrom nakon gestacijskoga University of Zagreb; 2015. [internet]. [pristupljeno 15. 5. 2024.]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:799668>
57. Henriksson P, Sandborg J, Söderström E, Leppänen MH, Snekkenes V, Blomberg M, et al. Associations of body composition and physical fitness with gestational diabetes and cardiovascular health in pregnancy: Results from the HealthyMoms trial. *Nutr Diabetes*. 2021 Jun 7;11(1):16.
58. Nayak M, Peinhaupt M, Heinemann A, Eekhoff MEW, van Mechelen W, Desoye G, et al. Sedentary behavior in obese pregnant women is associated with inflammatory markers and lipid profile but not with glucose metabolism. *Cytokine*. 2016 Dec;88:91–8.
59. Yeow TP, Lim SL, Hor CP, Khir AS, Wan Mohamud WN, Pacini G. Impact of Vitamin D Replacement on Markers of Glucose Metabolism and Cardio-Metabolic Risk in Women with Former Gestational Diabetes—A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. Song Y, editor. *PLOS ONE*. 2015 Jun 9;10(6):e0129017.
60. Karamali M, Bahramimoghadam S, Sharifzadeh F, Asemi Z. Magnesium–zinc–calcium–vitamin D co-supplementation improves glycemic control and markers of cardiometabolic risk in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2018 Jun;43(6):565–70.
61. Melero V, Arnoriaga M, Barabash A, Valerio J, del Valle L, Martin O’Connor R, et al. An Early Mediterranean-Based Nutritional Intervention during Pregnancy Reduces Metabolic Syndrome and Glucose Dysregulation Rates at 3 Years Postpartum. *Nutrients*. 2023 Jul 22;15(14):3252.
62. Shek NWM, Ngai CSW, Lee CP, Chan JYC, Lao TTH. Lifestyle modifications in the development of diabetes mellitus and metabolic syndrome in Chinese women who had gestational diabetes mellitus: a randomized interventional trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Feb;289(2):319–27.

## 9. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Zagrebu 25. lipnja 1998. godine. Pohađao sam Osnovnu školu „Pavleka Miškine“ u Zagrebu. Usporedno sam pohađao i Osnovnu i Srednju glazbenu školu „Blagoje Bersa“ u Zagrebu. Kao klavirist nastupao sam na međunarodnim natjecanjima u Moncalieriju, Bresciji te posebnu nagradu na 14. međunarodnom natjecanju Mladi virtuozi - Etide i skale. 2009. godine sam osvojio prvu nagradu na županijskom natjecanju te treću nagradu na državnom natjecanju u kategoriji glasovir na 47. hrvatskom natjecanju učenika i studenata glazbe i plesa. Bio sam glavni lik u školskom mjuziklu „Vrtoglavica“ Ivice Krajača pod pokriljem centra za kulturu i film „August Cesarec“ i Osnovne škole „Pavleka Miškine“ te smo premjeru izveli u teatru „Exit“ i osvojili prvu nagradu na globalnom festivalu edukacije u San Remu 2011. U Zagrebu sam završio V. gimnaziju, a Medicinski fakultet u Zagrebu upisao sam 2017. godine. Za vrijeme studija bio sam aktivni član pjevačkog studentskog zbora „Lege Artis“. Predstavljali smo fakultet na mnogim javnim nastupima i sudjelovali smo na međunarodnom festivalu pjevačkih zborova mladih u Ochsenhausenu, Njemačkoj 2023. godine. Kao član zbora dobio sam Posebnu dekanovu nagradu za doprinos ugledu Medicinskom fakultetu za akademsku godinu 2022./2023. Bio sam demonstrator na Katedri iz anatomije 2018/2019. ak. godine. Također sam bio i aktivni član Studentske sekcije za ginekologiju i opstetriciju, te sam aktivno sudjelovao na nekoliko studentskih kongresa, uključujući OSCON 2023. u Osijeku i Juvenes Pro Medicina 2024. u Łódžu. Sudjelovao sam u studentskom projektu „Hodanje i osjet uz studentski posjet“ sa Studentskom sekcijom za endokrinologiju i dijabetologiju u suradnji sa studentima Kineziološkog fakulteta u Zagrebu. Napredno se služim engleskim jezikom te se djelomično služim njemačkim jezikom.