

# GESTACIJSKI DIJABETES MELITUS

---

**Branilović, Magdalena**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:586258>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-26**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ  
PRIMALJSTVO

**Magdalena Branilović**  
**GESTACIJSKI DIJABETES MELITUS**  
**Završni rad**

Rijeka, 2020.

UNIVERSITY OF RIJEKA  
FACULTY OF HEALTH STUDIES  
UNDERGRADUATE STUDY OF MIDWIFERY

**Magdalena Branilović**  
**GESTATIONAL DIABETES MELLITUS**  
**Final work/Final thesis**

Rijeka, 2020.

**Mentor rada: Natalija Vuletić, dr. med.**

**Završni rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_,**

**Pred povjerenstvom u sastavu:**

**1. \_\_\_\_\_**

**2. \_\_\_\_\_**

**3. \_\_\_\_\_**



## SADRŽAJ

<b>SAŽETAK I KLJUČNE RIJEČI</b> .....	1
<b>SUMMARY AND KEY WORDS</b> .....	2
<b>1. UVOD</b> .....	3
1.1. ŽENE I DIJABETES .....	3
1.2. AKTUALNOST GESTACIJSKOG DIJABETES .....	3
<b>2. RAZRADA RADA</b> .....	4
2.1. POVIJEST GDM.....	4
2.2. DEFINIRANJE I PODJELA HIPERGLIKEMIJSKIH POREMEĆAJA U TRUDNOĆI..	7
2.3. PREVALENCIJA I EPIDEMIOLOGIJA .....	8
2.4. METABOLIČKE PRILAGODBE U TRUDNOĆI .....	11
2.4.1. <i>METABOLIZAM UGLJIKOHIDRATA, MASTI I BJELANČEVINA</i> .....	11
2.4.2. <i>GLUKOZA I INZULIN U ZDRAVOJ TRUDNOĆI</i> .....	12
2.5. PATOFIOLOGIJA GDM.....	14
2.5.1. <i>DISFUNKCIJA <math>\beta</math> STANICA LANGERHANSOVIH OTOČIĆA</i> .....	15
2.5.2. <i>UTJECAJ HORMONA, OKSIDATIVNOG STRESA I CITOKINA</i> .....	16
2.6. KLINIČKI ZNAČAJ I UTJECAJ GDM NA PLOD I MAJKU .....	18
2.6.1. <i>ODNOS MAJČINE I FETALNE HIPERGLIKEMIJE</i> .....	18
2.6.2. <i>ANTENATALNI I PERIPARTALNI RIZICI PLODA</i> .....	19
2.6.3. <i>RIZICI MAKROSOMIJE</i> .....	20
2.6.4. <i>DUGOTRAJNE KOMPLIKACIJE</i> .....	22
2.7. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI .....	23
2.7.1. <i>RAZVOJ DIJAGNOSTIČKIH KRITERIJA</i> .....	23
2.7.2. <i>HAPO STUDIJA</i> .....	24
2.8. LIJEČENJE .....	27
2.8.1. <i>PREHRANA</i> .....	27
2.8.2. <i>FIZIČKA AKTIVNOST</i> .....	29
2.8.3. <i>KONTROLA GLIKEMIJE</i> .....	29
2.8.4. <i>INZULINSKA TERAPIJA</i> .....	29
2.8.5. <i>INTRAPARTALNA I POSTPARTALNA SKRB</i> .....	30
2.9. PREVENCIJA I RIZIČNI ČIMBENICI .....	31
<b>3. ZAKLJUČAK</b> .....	33
<b>4. LITERATURA</b> .....	34
<b>5. PRILOZI</b> .....	44
<b>6. KRATKI ŽIVOTOPIS PRISTUPNIKA</b> .....	46

## SAŽETAK I KLJUČNE RIJEČI

Od prvog poznatog evidentiranog slučaja gestacijskog dijabetesa koji je zabilježen u knjizi »De diabete mellito, graviditatis symptomate« autora Heinricha G. Bennewitza 1824. godine, pa sve do danas istraženi su mnogi aspekti najčešćeg metaboličkog poremećaja u trudnoći. Njegovi komorbiditeti daleko nadilaze u majčino zdravlje i zdravlje potomstva, stoga prevencija gestacijskog dijabetesa mora biti obuhvaćena javno zdravstvenim aktivnostima. Učestalost poremećaja metabolizma ugljikohidrata u trudnoći kontinuirano raste, što govore i brojke da se gestacijski dijabetes javlja u 16 % svih porođaja. Studija koja je inicijalno pokrenuta 2000. godine radi unaprjeđenja dijagnostičkih kriterija koja su utemeljena na ishodima trudnoće dokazala je da i »niže« vrijednosti majčine glikemije imaju značajan utjecaj na ishod trudnoće. Stoga je u većini zdravstvenih sustava došlo do promjena i prihvaćanja novih kriterija koja su razumljivo dovela do povećanja broja slučajeva, ali i smanjenju rizičnih komplikacija povezanih s neliječenjem. Zabrinutost znanstvene zajednice povećava se kao prvo radi utjecaja gestacijskog dijabetesa na već alarmantno povećanje pojavnosti šećerne bolesti te kardiovaskularnih bolesti, a nakon toga radi izostanka jedinstvenog pristupa dijagnostici već nekoliko desetljeća. Samokontrola glikemije, uključivanje fizičke aktivnosti te uravnotežena prehrana primarni su koraci u liječenju. Izostanak normoglikemije promjenom životnog stila indicira uvođenje inzulinske terapije. Inzulin je prvi izbor te je nedavno potvrđena učinkovitost i sigurnost nekih analoga inzulina, poput »inzulina lispro, aspart i detemir«, kao i peroralnih hipoglikemika. Pravilno upravljanje ovim sve češćim poremećajem u trudnoći jedino možemo unaprijediti kliničkim istraživanjima čiji su ciljevi identifikacija genetskih čimbenika, čimbenika rizika te patofizioloških mehanizama.

Ključne riječi: gestacijski dijabetes, metabolički poremećaj, komorbiditeti, trudnoća, javno zdravstvene aktivnosti

## **SUMMARY AND KEY WORDS**

From the first known documented case of gestational diabetes recorded in Heinrich G. Bennewitz 's book »*De diabete mellito, graviditatis symptomat*« in 1824. to the present day, many aspects of the most common metabolic disorder during pregnancy have been explored. It's comorbidities far outweigh mother's wellbeing and offspring's wellbeing, thus the avoidance of gestational diabetes needs to be incorporated in public health programs. The incidence of carbohydrate metabolism disorders in pregnancy is continuously increasing, as evidenced by the figures which show that gestational diabetes occurs in 16 % of all births. A study initially launched in 2000. to improve diagnostic criteria based on pregnancy outcomes proved that even »lower« maternal glycemic values have a significant impact on pregnancy outcome. Therefore, changes and adoption of new criteria have arisen in most health systems and have, understandably, lead to an rise in the number of cases, but also to a decrease in non-treatment-related risk complications. The scientific community 's concern is growing, first because of the impact of gestational diabetes on the already alarming increase in the incidence of diabetes and cardiovascular disease, and then because of the lack of an unified diagnostic approach for several decades. Glycemic self-control, inclusion of physical activity and a balanced diet are the primary steps in treatment. The absence of normoglycemia by lifestyle change indicates the introduction of insulin therapy. Insulin is the first choice and the efficacy and safety of some insulin analogues, such as »insulin lispro, aspart and detemir«, as well as oral hypoglycaemic agents, have recently been confirmed. Proper management of this increasingly common disorder in pregnancy can only be improved by clinical research aimed at identifying genetic factors, risk factors, and pathophysiological mechanisms.

Key words: gestational diabetes, metabolic disorder, comorbidities, pregnancy, public health activities



## 1. UVOD

### 1.1. ŽENE I DIJABETES

Cjelokupna organizacija zdravstvene zaštite indicira posebnu problematiku kronične metaboličke bolesti kod ženskog spola. Hiperglikemija kod žena smanjuje prirodni zaštitni hormonski učinak, a posebno se to odražava na kardiovaskularne i bubrežne bolesti (1). Stoga se prema podacima Državnog zavoda za statistiku Republike Hrvatske iz 2016. godine uočava veća incidencija ishemijskih bolesti srca kod žena. Od ukupnog broja umrlih žena (N: 26 198) ishemijske bolesti srca su prvi vodeći uzrok smrti kod ženskog spola (21,23%) (1), dok je dijabetes melitus uzrok smrti u 982 žena (3,75 % ) (2). Uz to individualna terapija dijabetesa, kontrola i skrb više je kompleksnija kod ženskog spola od davnih vremena do danas, sukladno procesima reprodukcije (smanjena fertilitet, komplikacije i rizik trudnoće, porođaja te puerperija) te fiziologiji menstrualnog ciklusa.

### 1.2. AKTUALNOST GESTACIJSKOG DIJABETES

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definira gestacijski dijabetes melitus (GDM) kao prvotno otkriveni poremećaj metabolizma ugljikohidrata u trudnoći koji karakterizira hiperglikemija (3). Prema »*International Diabetes Federation*« (IDF) u 2019. godini zabilježeno je 20 milijuna slučajeva različitih oblika hiperglikemije u trudnoći. Od tog broja procjenjuje se da je 84 % slučajeva bilo uzrokovano gestacijskim dijabetesom, a shodno tome svaki šesti porod identificirao se gestacijskim dijabetesom (4). S obzirom na rezultate, postavlja se pitanje da li je kontinuirani rast rezultat bolje dijagnostike ili porasta slučajeva. Veći udio pojavnosti GDM-a sigurno je većim dijelom povezan s današnjim načinom života, sve većim prevalencijama pretilosti; prekomjerne tjelesne mase i smanjenjem fizičke aktivnosti (5). Općenito pristup gestacijskom dijabetesu u različitim zemljama, a ponekad čak i unutar iste zemlje vrlo je podvojen i neusklađen (6). Što dakako nepovoljno utječe na perinatalni i materalni ishod te dugotrajne posljedice. Sustavna obrada i prikaz doktrine GDM-a, identifikacija i usporedba oprečnih smjernica, rezime relevantnih istraživanja dio su temeljne strukture i cilj ovog rada.

## 2. RAZRADA RADA

### 2.1. POVIJEST GDM

Prvi drevni opisi i savjeti za liječenje dijabetesa melitusa (DM) pronađeni su u egipatskom Eberskom papirusu, koji datira iz 1550. godine prije Krista. Otkrio ga je njemački egiptolog George Mauriceice Ebers. Jedan je od najstarijih i najopsežnijih (svitak od 110 stranica, dugačak oko 20 metara) sačuvanih medicinskih papirusa drevnog Egipta. Sadrži savjete poput napitka koji pomaže kod dijabetesa: »pijte mješavinu koja uključuje borovnicu, biljna vlakna asita, mlijeko, cvijeće krastavca i zelene datulje« (7). Nepoznato je na koju se biljku pod imenom »asit« zapravo misli. Prvi put u 19. st., 1824. godine GDM dokumentiran je i objašnjen opisom trudnice koja je rodila makrosomno dijete (5 050 g), uz to za vrijeme tri trudnoće imala je prisutne izolirane simptome poput intenzivne žeđi (polidipsija) te je njezin urin sadržavao velike količine saharinske tvari (oko 60 g po 0, 20/ l -glikozurija), čak je jedno od njezine djece mrtvorodeno. Ovaj prvi dokumentirani slučaj GDM nalazi se u knjizi »*De diabete mellito, graviditatis symptomate*« autora njemačkog liječnika Heinricha Bennewitza. Sam naziv njegove knjige ide u prilog tome kako je on smatrao da je dijabetes simptom trudnoće budući da nakon trudnoće simptomi dijabetesa nestaju (8). 1882. godine Matthew Duncan radeći u bolnici St. Bartholomew's u Londonu izvijestio je o slučajevima vrlo loših ishoda majki (koje su bolovale od GDM) i novorođenčeta. Petnaestak majki koje su vjerojatno imale GDM, umrlo je njih devet unutar jedne godine od porođaja te je također trinaest od devetnaest djece završilo smrću intrauterino (9). Brocard je 1898. godine prvi put dokazao veću osjetljivost trudnica na šećer u usporedbi s negravidnim ženama. Kod 50 % trudnica glikozurija se pojavila dva sata nakon konzumacije 50 g glukoze, dok je kod negravidnih žena postotak glikozurije bio manji, iznosio je 11 % (10). Prepoznato je i uzastopno ponavljanje glikozurije kod višerodilja s GDM-om. 1909. godine u SAD-u, profesor opstetricije J. Whitridge Williams, koji je radio u bolnici Johns Hopkins u Baltimoru istraživao je hiperglikemijske poremećaje u trudnoći te izvijestio o 66 slučajeva ove bolesti. Prema njegovim istraživanjima, stope materalnog mortaliteta intrapartalno iznosile su 27 %, dok je 23 % pacijentica umrlo u roku od dvije godine po porođaju. Stope perinatalne smrtnosti varirale su, od 27 do 53 %. Također je napravio studiju u koju su uključeni različiti tipovi glikozurije u trudnoći te se koristio jednim od prvih dijagnostičkih testova. Nedostaci takvog načina dijagnostike hiperglikemije su bili što je najveći udio ovisio o osjetljivosti jednostavnih urinarnih testova te su prepoznati samo teži oblici gestacijskog dijabetesa. Tijekom studije od 167 uzoraka urina, zamijećene su razlike

između stalnih i prolaznih glikozurija te njihov utjecaj na ishod trudnoće. Prisutnost glikozurije tijekom trudnoće te značajnost dijagnosticiranja asimptomatskog dijabetesa u to se vrijeme snažno raspravljala. Kako bi pratio daljnje razvijanje glikozurije i njezinih posljedica Williams je zagovarao kontinuirano praćenje svih majki, koje su imale pozitivne testove glikozurije tijekom trudnoće. Williamsova hipoteza temeljila se na kritičnosti vremena pojavljivanja glukoze u urinu. Stoga ako se glikozurija pojavila kasno u trudnoći vrlo je vjerojatno da je ona blagog kliničkog oblika te da je prolazna, ali unatoč tome potrebno je dalje praćenje razvoja stanja. Dok pojava glukoze u urinu tijekom ranijih tjedana gestacije i u povećanim količinama indicira opasno stanje jer to otežava dijagnostiku dijabetesa sve do kraja trudnoće. Kod nekontroliranih i ozbiljnijih stanja glikozurije sugerirao je indukciju pobačaja ili poroda (11). Tada još nije točno definiran gestacijski dijabetes, već se smatralo da je to »klasični dijabetes« koji se javlja slučajno s trudnoćom ili zbog određenih sistemskih promjena trudnoće. Tijekom desetljeća od 1920. do 1930. godine, napisani su medicinski radovi koji su opisivali patologiju mrtvorodene djece majki oboljelih od dijabetesa (kongenitalne malformacije srca, krvnih žila te središnjeg živčanog sustava, asfiksija i makrosomija). Obdukcijom je otkrivena hipertrofija Langerhansovih otočića čija se promjena objašnjavala kao posljedica prijenosa majčine glukoze na plod, loše kontrole hiperglikemije i teške hipoglikemije novorođenčeta nakon porođaja. U Edinburgu 1926. Charles George Lambie stigao je do zaključka o specifičnosti vremena pojave GDM-a u trudnoći; tako da se obično javlja u petom i šestom mjesecu trudnoće, a u iznimnim situacijama prije četvrtog ili nakon osmog mjeseca trudnoće. Uz važno otkriće predložio je primjenu dijagnostičkog testa na glukozu, nazvao ga je »oral glucose challenge test«. Preporučio je primjenu 50 g glukoze kako bi se izračunala ketogenička- antiketogenička ravnoteža (12). Velik broj znanstvenika i liječnika tijekom povijesti istraživalo je anatomiju i fiziologiju gušterače, no najvažniji dvojac za otkriće važnosti liječenja šećerne bolesti inzulinskom terapijom bili su Frederick Banting i Charles Best. Frederick Banting 1923. dobio je Nobelovu nagradu za fiziologiju ili medicinu. Nakon otkrića inzulina i početkom njegove uporabe tijekom trudnoće, velik broj radova obraćalo je pozornost njegovoj djelotvornosti. Primjenom inzulina, došlo je do znatnog sniženja perinatalnog morbiditeta i mortaliteta. Tako je, Skipper 1933. godine ustanovio višestruko smanjenje smrtnosti majki primjenom inzulina i njegov utjecaj na ishod fetusa. Stoga je objavio opsežan pregledni rad. Mnogi njegovi zaključci primjenjuju se s nekim preinakama i prilagodbama sve do danas (13). Do napretka razumijevanja i razlikovanja dijabetesa melitusa od gestacijskog dijabetesa, došlo je oko 1945. godine. Miller je imenovao gestacijski dijabetes kao »predijabetično stanje« te je primijetio česte opstetričke komplikacije kod »predijabetičkog stanja« (14). U pedesetim godinama 20.

stoljeća definirani su različiti faktori rizika za razvoj abnormalnosti metabolizma ugljikohidrata tijekom trudnoće, a pojam GDM-a postao je prihvaćen te su ubrzo i predloženi programi probira za rano otkrivanje dijabetesa u trudnoći. Liječnica Priscilla White 1949. godine radeći na Klinici Joslin u Bostonu, napisala je rad i predložila »Whiteovu klasifikaciju«, koja je postala standard u klasifikaciji dijabetesa i trudnoće (15). Ova je klasifikacija više puta revidirana, kako bi se odvojile trudnice s GDM-om od onih koje su već bolovale od dijabetesa. Velik napredak u dijagnostici GDM-a pripisan je liječnicima Johnu B., O'Sullivanu, Wilkersonu i Remeinu. Istraživajući veću skupinu trudnica predložili su trosatni oralni test tolerancije glukoze (OGTT), koji je i danas ostao osnovni dijagnostički test. Predlažu primjenu testa kod svih trudnica koje imaju prisutne rizične čimbenike, pozitivnu obiteljsku anamnezu dijabetesa, prisutnu glikozuriju ili ranije rođeno makrosomno dijete. Za žene bez poznatih čimbenika rizika predložili su određivanje vrijednosti jednosatne glukoze u krvi nakon konzumacije 50 g glukoze (16). Jackson 1960. u preglednom članku upozorava da privremena abnormalnost tolerancije glukoze tijekom trudnoće ukazuje na mogućnost pojave kroničnog dijabetesa majke nakon trudnoće (17). Nakon prvih primjena OGTT-a, došlo je do nejasnoća tijekom postavljanja dijagnoze gestacijskog dijabetesa i dijabetesa izvan trudnoće na temelju oralnih testova. Neusklađenosti metodologije za identifikaciju razine glukoze u krvi bunile su mnoge, od razlika u koncentracije otopine šećera do toga da li je potrebno analizirati vensku ili kapilarnu krv (18). Velike polemike vodile su se o tome koji probir koristiti i kako dijagnosticirati GDM. Koristeći OGTT kriterij za negravidne žene, čak je 1/3 populacije gravidnih žena bilo pozitivno na GDM. Da bi riješio ovaj problem, O'Sullivan je napravio OGTT 752-ima trudnica koje su bile u drugom i trećem tromjesečju sa 100 g glukoze. Zajedno sa statističarom Clairom Mahanom utvrdio je prvo, drugo i treće standardno odstupanje od gornjih granica te su prvi put određene razine normoglikemije i njezina odstupanja u trudnoći (19). Uspoređujući rezultate OGTT testa negravidnih i gravidnih žena, gravidne žene drugi i treći sat imale su više gornje granice vrijednosti u skladu s oslabljenom tolerancijom na glukozu. Kriteriji O'Sullivan i Mahana postali su standard za otkrivanje dijabetesa u trudnoći u sljedećim desetljećima, iako su prvotno formulirani za predviđanje dijabetesa tipa 2 u budućnosti. Demografske promjene reprodukcije, veći broj slučajeva dijabetesa u populaciji, sve veće prevalencije pretilosti i prisutnost različitih rizičnih čimbenika dovele su do organizacije brojnih međunarodnih skupova kroz povijest. Iako su neki pomaci bili vidljivi nakon međunarodnih sastanaka, najvažnija stavka o jedinstvenom globalnom dogovoru za probir i dijagnostiku još nije postignuta.

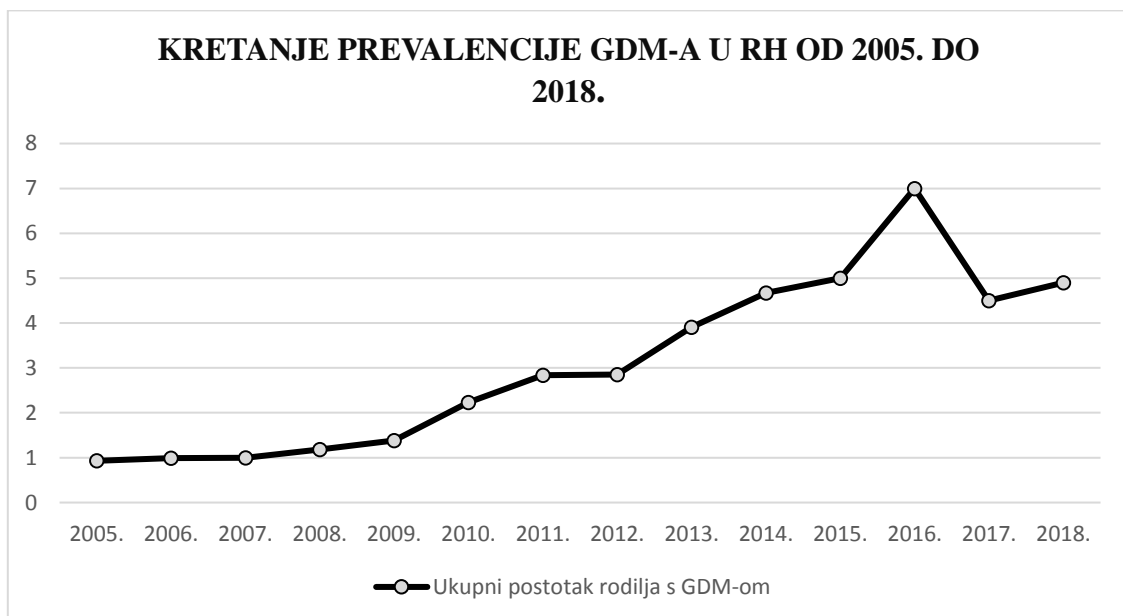
## 2.2. DEFINIRANJE I PODJELA HIPERGLIKEMIJSKIH POREMEĆAJA U TRUDNOĆI

GDM je specificiran definicijom poremećaja metabolizma ugljikohidrata, s različitim stupnjevima intolerancije glukoze, što posljedično dovodi do hiperglikemije s naglaskom da se primarno otkriva i/ ili javlja za vrijeme trudnoće (3). Definicija je dosta nezgrapna jer uključuje i moguće hiperglikemijske poremećaje koji se prvi put prepoznaju tijekom trudnoće, poput DM tipa 1 i tipa 2 te intermedijarnu hiperglikemiju, »*impaired glucose tolerance*« (IGT), odnosno oslabljenu ili oštećenu toleranciju glukoze. Također definicija obuhvaća hiperglikemijske poremećaje s normalnom, ali i s oštećenom tolerancijom glukoze nakon trudnoće. Prema klasifikaciji Priscille White, GDM dijeli se na A1: GDM kontroliran prehranom i fizičkom aktivnošću te A2: GDM koji zahtjeva inzulinsku terapiju (15). SZO predlaže svrstavanje i razlikovanje hiperglikemijskih poremećaja u trudnoći. DM koji je nastao prije trudnoće, pa perzistira i tijekom trudnoće te GDM, koji se specifično javlja u trudnoći (20). Iako su pojmovi bliski, predstavljaju dva različita stanja. Preegzistirajući dijabetes ili dijabetes u trudnoći dijagnosticira se prije trudnoće, a u iznimnim situacijama može se otkriti i rano u trudnoći te predstavlja vrlo opasno stanje po majku i plod, ako se ne kontrolira i liječi. On nastaje zbog apsolutnog ili relativnog manjka ili djelovanja inzulina. Prisustvo DM prije trudnoće zahtjeva prekonceptijsku, antenatalnu i postnatalnu skrb (21). Svi hiperglikemijski poremećaji u trudnoći, DM i GDM predstavljaju i klasificiraju se kao rizična stanja. U prvom tromjesečju i prvoj polovici drugog tromjesečja uobičajeno trudnica natašte ili postprandijalno ima niže vrijednosti glukoze za razliku od negravidnih žena, stoga povišene vrijednosti indiciraju na moguće postojanje dijabetesa u trudnoći (22). Dijabetes u trudnoći dijagnosticira se kod koncentracije glukoze u krvi natašte  $\geq 7,0$  mmol/l, ili koncentracije glukoze u krvi  $\geq 11,1$  mmol/l dva sata nakon opterećenja sa 75 g glukoze, ili ako je slučajni nalaz glukoze u krvi  $\geq 11,1$  mmol/l uz prisutnost simptoma dijabetesa (23). U zdravih žena bez opterećene obiteljske i osobne anamneze metabolizam glukoze mijenja se fiziološki s napredovanjem trudnoće, zbog utjecaja antiinzulinskih hormona nakon 20. tj. gestacije (21). Vrijednosti nisu patološke, ali nakon OGTT-a plato naviše vrijednosti je produljen i normalizacija usporena. Za razliku od dijabetesa u trudnoći, GDM većinom se otkiva između 24. i 28. tjedna gestacije. Prema smjernicama SZO kod prvotnog otkrivanja mogućeg DM ili oštećene tolerancije glukoze za vrijeme trudnoće trudnice se klasificiraju u skupinu GDM-a. Tek nakon trudnoće otkriva se prava pozadina poremećaja ugljikohidrata. Šest tjedana ili više nakon porođaja žena bi se trebala testirati, kako bi se moglo zaključno ustvrditi da li ima DM, IGT ili normalnu toleranciju glukoze na temelju rezultata OGTT-a (20).

### 2.3. PREVALENCIJA I EPIDEMIOLOGIJA

Kontinuirani rast hiperglikemijskih poremećaja održava se dakako i na rast slučajeva gestacijskog dijabetesa. GDM je najčešći metabolički poremećaj koji se javlja u trudnoći te u svijetu prema IDF-u njegova prevalencija iznosi oko 16 % svih porođaja (4). U Republici Hrvatskoj (RH), a i u ostalim zemljama svijeta hiperglikemijski poremećaji predstavljaju sve veći javnozdravstveni problem i zahtijevaju stručnu i kvalitetnu zdravstvenu skrb, a primarni prioriteti su prevencija i smanjenje rizičnih čimbenika. Patologija GDM-a vuče za sobom neželjene ishode trudnoće te dugoročne zdravstvene rizike za majke i njihovo potomstvo, stoga trudnoća GDM-a predstavlja poseban izazov za opstetričara i za cijeli zdravstveni tim (24). Prevalencija GDM-a odražava se rastom zbog niza čimbenika: modernog načina života, rasta indeksa tjelesne mase (ITM), sve starije dobi trudnica, sve većih prevalencija DM tipa 2 te povećanja primjene strožih dijagnostičkih kriterija (25). Učestalost GDM-a u populaciji varira između različitih rasnih i etičkih skupina, urbanih i ruralnih sredina, kao i na osnovi različitih dijagnostičkih kriterija.

Kretanje osnovnih zdravstvenih trendova u hrvatskoj populaciji evidentira se u Hrvatskom zdravstveno-statističkom ljetopisu. Tako se i praćenje pojavnosti gestacijskog dijabetesa na cjelokupnoj trudničkoj populaciji dobiva putem podataka iz prijave poroda koji se objavljuju za prošlu godinu.



Slika 1. Kretanje rasta prevalencije GDM-a u RH od 2005. do 2018.

Izvor: Hrvatski zavod za Javno zdravstvo. Porodi u zdravstvenim ustanovama. Hrvatski zdravstveno- statistički ljetopis od 2005. do 2018. godine, str. 275.

U RH prema podacima iz Hrvatsko zdravstvenog- statističkog ljetopisa 2018. godine GDM (MKB-10: O24.4) najučestalija je komplikacija u trudnoći i zabilježen je u 1 793 roditelja (17,8 % trudnoća s komplikacijama; 4,9 % ukupnog broja roditelja) (26). Broj prijavljenih slučajeva GDM-u u RH tijekom 2005. godine iznosio je 0,93 %, da bi se višestruko povećao do 2018. godine kada je iznosio 4,9 %. Ovakvi rezultati prezentiraju se općenito zbog porasta rizičnih čimbenika hiperglikemijskih poremećaja, promjena dijagnostičkih kriterija i kvalitetnijih prijava, odnosno praćenja epidemioloških podataka. Do 2011. godine dijagnostika GDM-a u RH primjenjivala se na temelju smjernica SZO iz 1999. godine, koje nisu bile temeljene na dokazima, a od 2011. godine na snazi su nove smjernice (20, 27). Preporuke Hrvatskog društva za ginekologiju i opstetriciju promijenjene su na temelju revizija kriterija SZO, zahvaljujući najopsežnijem međunarodnom »Hyperglycemia Adverse Pregnancy Outcome« istraživanju (HAPO). Prekomjerna tjelesna masa (ITM  $\geq 25$  kg/ m<sup>2</sup>) i debljina (ITM  $> 30$  kg/ m<sup>2</sup>), ostaju važan i sve veći faktor rizika za GDM (28). Broj prekomjerno debelih osoba u Europskoj Uniji (EU) podvostručio se zadnjih 20 godina (29). Prema Eurostatu, Hrvatice su na 12. mjestu po prekomjernoj tjelesnoj masi i debljini (30). Metaboličko okruženje u maternici važno je jer proporcionalno utječe na kratkoročni i dugoročni razvoj ploda (31). Pretile žene imaju povećanu rezistenciju na inzulina u usporedbi sa ženama prosječne težine, prije i tijekom trudnoće. Nadalje, čini se da prevalencija GDM značajno varira ovisno o rasi i etničkim skupinama (32). Studije koje su ispitivale etničke razlike među ženama s GDM-om najčešće su bazirane i provedene u zapadnim zemljama (npr. Sjedinjene Američke Države), gdje je stanovništvo mnogobrojnog etničkog podrijetla. Češća pojavnost GDM-a posebno se odražava kod žena iz Južne i Jugoistočne Azije, u usporedbi s latinoameričkim i afroameričkim ženama (33).

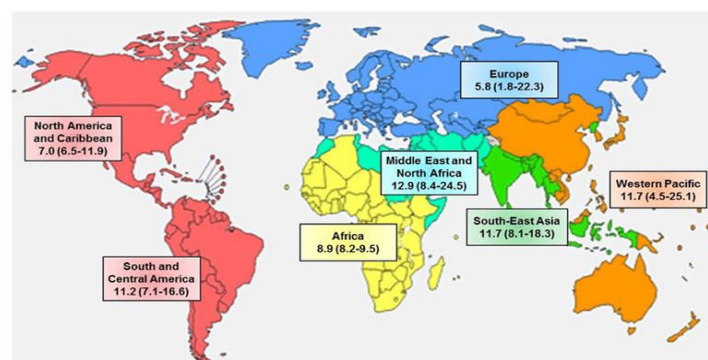
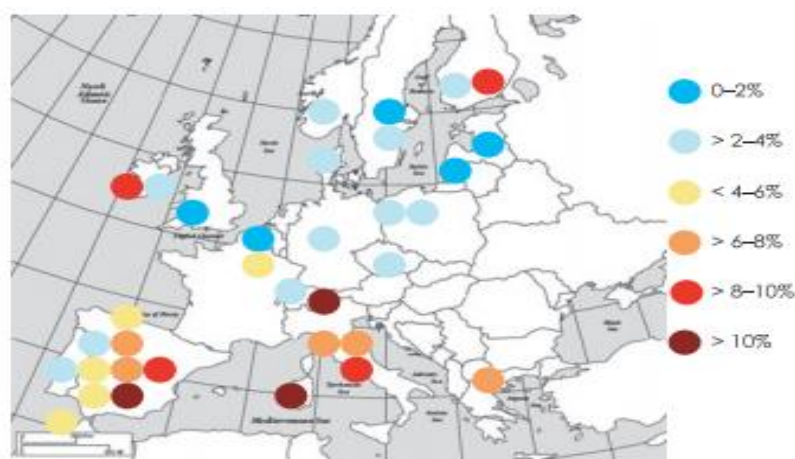


Fig. 1 Median (interquartile range) prevalence (%) of GDM by WHO region, 2005-2015. (Map generated from WHO website at <http://www.who.int/about/regions/en/> [9])

Slika 2. Zastupljenost medijana prevalencije GDM-a u svijetu, 2005.-2015.

Izvor: <https://nursinganswers.net/essays/epidemiological-patterns-of-gestational-diabetes.php#citethis>

Zanimljivo veće stope GDM-a pokazale su se kod žena s najnižim BMI-om (Azijatkinje), a niže stope kod onih s najvišim BMI-om (Latinoamerikanke bijele rase i Afroamerikanke) (34). Stoga se može zaključiti da etnička pripadnost i genetika imaju veći utjecaj na razvoj GDM-a. Što se tiče perinatalnih ishoda, žene podrijetlom iz pacifičkih otoka imaju višu stopu makrosomije, dok žene kineskog podrijetla imaju bolje perinatalne ishode. S gledišta materalnog ishoda, Azijatkinje koje su u trudnoći imale GDM imaju veću učestalost patoloških rezultata dijagnostičkih testova, odnosno češću intoleranciju glukoze i nakon porođaja, a samim time i veći rizik od budućeg razvoja DM tipa 2 (33). Istraživanjem GDM-a Azijatkinja, najmanji rizik od GDM-a imaju Japanke i Južnokoreanke (33). U Australiji je utvrđeno da je prevalencija GDM-a veća kod žena čija je zemlja rođenja bila Kina ili Indija, nego kod žena čija je zemlja rođenja bila u Europi ili Africi. Također, medicinsko epidemiološka istraživanja u Australiji pokazuju veći broj slučajeva GDM-a kod aboridžinskog stanovništva Australije, u usporedbi s ostalom populacijom (36). Dok je u Indiji, veća prevalencija GDM kod žena koje žive u urbanim područjima, nego kod žena koje žive u ruralnim područjima (35). Afrika i Europa imaju najmanju prevalenciju GDM za razliku od ostalih područja svijeta. Prema metaanalizi iz 2017. godine kojom je obuhvaćeno 3 258 radova i 40 studija, ukupna prevalencija gestacijskog dijabetesa u Europi bila je 5,4 % (3,8-7,8) (37). Trendovi prevalencije GDM-a u Europi variraju. Prema rezultatima istraživanja, veće učestalosti GDM-a prezentiraju se u dijelovima sjevernog ili atlantskog priobalja s procjenama prevalencije oko 4 %, dok južnije, mediteranske zemlje bilježene veće stope prevalencije, više od 6 % (38). Isto tako, slučajevi GDM-a variraju prema godišnjim dobima. Pokazalo se da je više slučajeva GDM-a ljeti, nego u zimi (33).



Slika 3. Prevalencija GDM-a u EU

Izvor: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1464-5491.2011.03541.x>



## 2.4. METABOLIČKE PRILAGODBE U TRUDNOĆI

Trudnoća predstavlja dinamičko stanje koje uključuje višestruke prilagodbe svih organskih sustava radi potreba eksponencijalnog rasta i razvoja ploda te kako bi se udovoljili nužni zahtjevi tijekom trudnoće, porođaja i laktacije. Materalni metabolizam bitno se mijenja poradi ploda u maternici koji raste, mijenja majčinu homeostazu i nameće sve veće metaboličke izazove majci. Na metabolizam trudnice utječu estrogen, progesteron, humani korionski somatomotropin (hCS) ili još poznat pod nazivom humani placentarni laktogen (hPL) te humani placentni hormon rasta (GH).

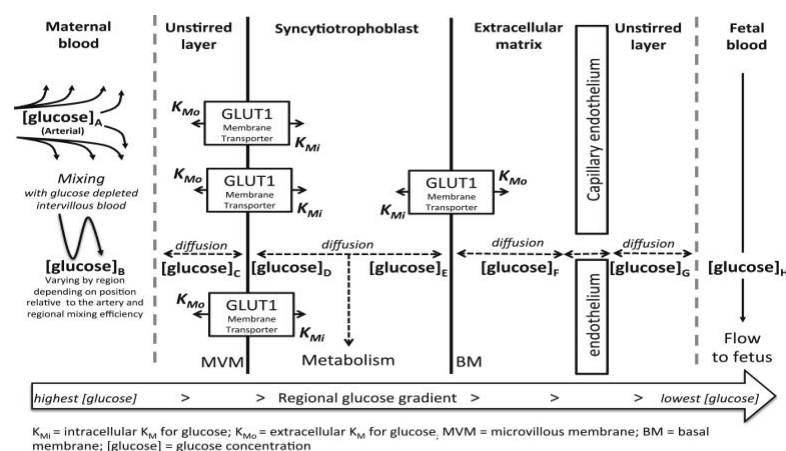
### 2.4.1. METABOLIZAM UGLJIKOHIDRATA, MASTI I BJELANČEVINA

Ugljikohidrati, lipidi i aminokiseline uz pomoćne čimbenike vode, minerala i vitamina dijelom su niza esencijalnih kemijskih i fizikalnih procesa u organizmu. Sam pojam metabolizma (grč. promjena) definira se na razini sveukupnih staničnih procesa kojima se složene molekule sintetiziraju (anabolički procesi) ili razgrađuju (katabolički procesi). Tijekom trudnoće metabolizam lipida posebno je pogođen, unatoč činjenici da osim slobodnih masnih kiselina (SMK) i ketonskih tijela, placenta nije propusna za ostale lipide (39). Aminokiseline se tijekom trudnoće prenose aktivnim transportom specifičnim nosačima kroz placentu suprotno koncentracijskom gradijentu. Majčine aminokiseline su primarni izvor dušika plodu te se u ploda bilježe puno veće koncentracije aminokiselina nego u majčinoj krvi (40). Prolazak SMK i aminokiselina je spor uspoređujući s transportom glukoze. S metaboličkog stajališta, postoje dvije jasno diferencirane faze metabolizma tijekom trudnoće. Prvo i većina drugog tromjesečja obilježava anaboličko stanje majke (rast ploda ograničen, procesi hiperplazije), povećavaju se masne naslage zahvaljujući hiperfagiji (pojačan apetit) i povećanoj de novo lipogenezi. Lipogeneza je proces u kojem se sintetiziraju trigliceridi i masne kiseline iz acetylkoenzima A te se skladište u adipocite (41). Hiperfagija majke omogućuje dostupnost i skladištenje nutritivnih supstanci, kako bi se zadovoljile fetoplacentarne potrebe te potrebe majke u kasnijoj gestaciji i dojenju. Tijekom posljednje trećine trudnoće majka prelazi u suprotnu, kataboličku fazu najviše poradi utjecaj humanog korionskog somatomotropina (hCS). Stoga, početkom rapidnijeg rasta tjelesne mase fetusa (proces hipertrofije ploda) majčin metabolizam razgrađuje svoje zalihe hranjivih tvari radi udvostručenih potreba. Kataboličke reakcije obuhvaćaju razgradnju uskladištenih polimernih makromolekula (lipidi, ugljikohidrati i bjelancevine) na monomerne jedinice (masne kiseline i glicerol, monosaharidi i aminokiseline). Povećanje stvaranja triglicerida u jetri, povećanog unosa hrane i smanjenje

aktivnosti lipoproteinske lipaze uzroci su povećanja razina SMK te glicerola u plazmi (42). Najizraženija promjena lipida u trudnoći je porast triglicerida u plazmi do dva puta, posebice lipoproteina vrlo niske gustoće u trećem tromjesečju. Djelovanjem hormona rasta i kortizola, masti se oslobađaju iz adipocita, prenose u jetru gdje se trigliceridi razgrađuju na SMK i glicerol. Procesi glikogenolize (glikogen→glukoza) i glukoneogeneze aktiviraju se kod sniženih vrijednosti glukoze u krvi i kod povećanih potreba za hranjivim tvarima. Glicerol (štedeći aminokiseline) se u tim slučajevima pretvara u glukoza, a masne kiseline beta oksidacijom razgrađuju do acetil-koenzima A, iz kojeg se stvaraju ketonska tijela. Ovi kemijski procesi od uvelike su važnosti tijekom gladovanja, noći i većih nutritivnih zahtjeva za vrijeme trudnoće, iako je pojava jutarnjih hipoglikemija u trudnoći dosta česta.

#### 2.4.2. GLUKOZA I INZULIN U ZDRAVOJ TRUDNOĆI

Najznačajniji izvor energije koji prelazi placentu je glukoza, a zatim aminokiseline. Olakšanom difuzijom glukoza dolazi u fetalni krvotok putem uniportnog prijenosa glukoze, najviše GLUT1 transportera koji su smješteni na sinciotrofoblastu (43). Transplacentarni prijenos glukoze ovisi o koncentracijskom gradijentu između majčine i fetalne cirkulacije. Važno je naglasiti kako je periferno iskorištavanje glukoze u majke inhibirano u kasnijoj trudnoći, da bi više slobodno prolazilo placentu. Dakle, glukoza majčinog podrijetla esencijalni je izvor glukoze plodu, dok on sam proizvodi tek minimalne količine glukoze. Transporteri glukoze imaju svoj kapacitet prijenosa stoga na prijenos glukoze olakšanom difuzijom znatno više utječe vrijeme nego koncentracijski gradijent (44). Prema izračunima, otprilike 11 g glukoze po kilogramu tjelesne mase nužno je plodu pravilan rast i razvoj (45).



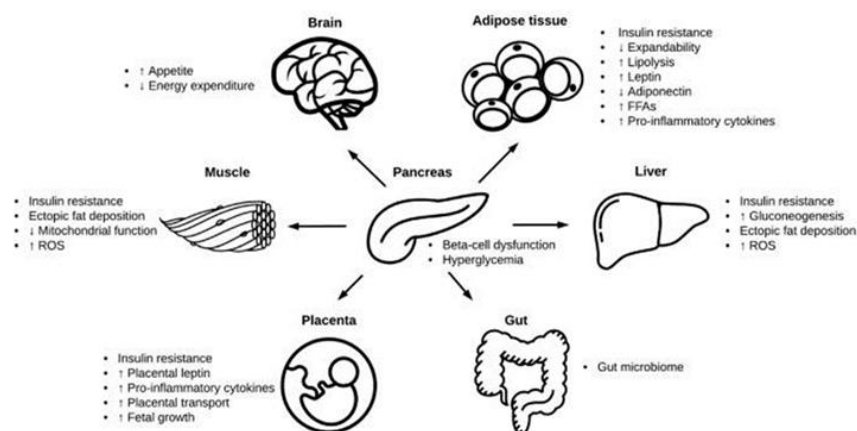
Slika 4. Transplacentarni prijenos glukoze

Izvor: [https://www.researchgate.net/figure/Factors-which-may-affect-glucose-transfer-kinetics-across-the-human-placenta-Glucose\\_fig4\\_252324559](https://www.researchgate.net/figure/Factors-which-may-affect-glucose-transfer-kinetics-across-the-human-placenta-Glucose_fig4_252324559)

Hormonalna aktivnost i metabolizam uzajamno su bitni za normalnu regulaciju iskorištavanja hranjivih tvari, a inzulin (*lat. insula, otok*) služi kao voditelj tih procesa. Inzulin je jedan od primarnih anaboličkih hormona u organizmu te se sintetizira u  $\beta$  stanicama Langerhansovih otočića gušterače. Građen je od 51 aminokiseline koje čine 2 polipeptidna lanca te su povezana s dva disulfidna mosta. Njegove metaboličke funkcije su široke, a najvažnija mu je zadaća pohranjivanje i iskorištavanje glukoze. Razina glukoze je dominantan čimbenik za sekreciju inzulina. Inzulin vezivanjem za receptor stanične membrane (transmembranski glikoprotein) potiče niz staničnih aktivnosti, najprije stimulira mobilizaciju proteina iz unutrašnjosti stanice, koji onda na sebe veže glukozu (GLUT-4) i omogućava njezino skladištenje (46). Vrijednosti glukoze natašte u zdravih trudnica kreću se između 3,3 do 3,9 mmol/ l, što ide u prilog normalnoj ili poboljšanoj toleranciji glukoze u ranim tjednima trudnoće zahvaljujući utjecaju estrogena, progesterona i humanog korionskog gonadotropina (hCG) (47). Progesteron i estrogen jedni od najznačajnijih spolnih hormona različito djeluju na iskorištavanje ugljikohidrata; dok estrogen povećava utilizaciju glukoze u stanicama, progesteron je smanjuje (48,49). Ove hormonalne promjene promoviraju hiperplaziju  $\beta$  stanica Langerhansovih otočića gušterače i pojačanu sekreciju inzulina, odnosno hiperinzulinemiju jer su potrebe za inzulinom višestruko povećane. Slijedom napredovanja trudnoće fiziologija inzulina se mijenja. Smanjena osjetljivost na inzulin (povećana inzulinska rezistencija) pojavljuje se u drugom i trećem tromjesječju (od 20. tjedna gestacije), radi suprotnog učinka placentarnih hormona; posebice hCS i GH (50). Pretpostavlja se da ovi dijabetogeni hormoni smanjuju receptorska mjesta vezanja i transporta glukoze u tkiva osjetljiva na inzulin (51). Stoga smanjeni biološki odgovor na određenu dozu inzulina, rezultira povećanjem koncentracije glukoze i slobodnih masnih kiselina kod majke, što omogućava veću dostupnost supstrata za rast fetusa. Prema izračunima razina fetalne glukoze za 10 do 20 % je manja nego u majčinom krvotoku (46). Majčin metabolizam je u tim situacijama stoga primoran koristiti druge izvore energije i pokrenuti procese glikogenolize, glukoneogeneze te ketogeneze dok glukoza ne postane upotrebljiva u stanicama. Niz ovih procesa dovodi do veće uporabe masti nego ugljikohidrata, štedeći ugljikohidrate za fetus. Kako bi se održavala homeostaza metabolizma ugljikohidrata kod majke, organizam zahtjeva više inzulina, no u nekim slučajevima sekrecija inzulina ne može se ostvariti u tolikoj razini koncentracijskih zahtjeva. Srednja vrijednost glukoze u zdravih trudnica iznosi između 5,0 do 5,6 mmol/ l, dok se vrijednosti nakon jela kreću između 7,2 do 7,8 mmol/ l (21).

## 2.5. PATOFIOLOGIJA GDM

Prema dosadašnjim istraživanjima i proučavanju GDM-a najčešći pokretač patološkog procesa hiperglikemijskih poremećaja u trudnoći je disfunkcija  $\beta$  stanica Langerhansovih otočića gušterače, koja je u većini slučajeva uvjetovana već ranije postojećim oštećenjem stanica, smanjenom sekrecijom inzulina ili pak postoji tkivna rezistencija na inzulini radi poremećaja staničnih inzulinskih receptora, a koja se ne može nositi s promijenjenim stanjem i zahtjevima trudnoće (hormonski utjecaj, promjene metabolizma i sl.) (52). U zdravoj trudnoći također postoji kretanje prema dijabetogenom pravcu, zahvaljujući placentalnim hormonima, čije koncentracije rastu napredovanjem trudnoće, a imaju antiinzulinsko djelovanje. Stoga je inzulinska rezistencija u zdravoj trudnoći uvećana za tri puta, posebice početkom između 20. i 24. tjedna gestacije (53). Placenta je vrlo potentan endokrini organ koji ima jak utjecaj na cijeli organizam majke, tako i metabolizam majke. Naj snažniji dokaz o uzroku patofiziološkog procesa GDM-a ide u prilog da u većini slučajeva nakon rođenja placente, a s time i prestankom hormonskog utjecaja na fiziologiju metabolizma majke, hiperglikemijski poremećaj nestaje i djelotvornost inzulina vraća se u normalu. Osim u slučajevima kada je postojao patofiziološki proces u smjeru DM već ranije pa nije otkriven ili je kao takav potaknut trudnoćom te perzistira i nakon trudnoće. Iako, kod žena koje su imale GDM postoji velika mogućnost, čak i više od 50 % da nakon trudnoće razviju DM tipa 2 radi već postojeće reducirane funkcije  $\beta$  stanica te uključenosti ostalih potencijalnih čimbenika genetike i okoliša (54). Sam patofiziološki proces GDM-a vrlo je sličan DM tipa 2. Patofiziološka osnova je inzulinska rezistencija i disfunkcija  $\beta$  stanica gušterače i kod DM tipa 2 i kod GDM, samo što u gestacijskom dijabetesu postoji još jedna komponenta, antiinzulinski hormonski utjecaj (52).



Slika 5. Specifičnosti uključenih organskih sustava u patofiziologiji GDM

Izvor: [https://www.researchgate.net/figure/Factors-which-may-affect-glucose-transfer-kinetics-across-the-human-placenta-Glucose\\_fig4\\_252324559](https://www.researchgate.net/figure/Factors-which-may-affect-glucose-transfer-kinetics-across-the-human-placenta-Glucose_fig4_252324559)

Razvojem hiperglikemijskih poremećaja, GDM i DM upravlja složena interakcija okolišnih čimbenika zajedno s genima. Prema genetskim istraživanjima, postoje varijacije u genima koje doprinose razvoju GDM-a. To su geni za glukokinazu, hepatocitni nuklearni faktor (HNF1A), hepatocitni stanični faktor- 4a i kalij unutarnji ispravljajući kanal (55). Precizni uzroci razvoja GDM-a još nisu do kraja razjašnjeni, no vjerojatno zajedničkim genetskim, epigenetskim i okolišnim faktorima razvija se ovaj metabolički poremećaj (55).

### *2.5.1. DISFUNKCIJA $\beta$ STANICA LANGERHANSOVIH OTOČIĆA*

Primarna zadaća  $\beta$  stanica Langerhansovih otočića gušterače je skladištenje i otpuštanje hormona inzulina.  $\beta$  stanice Langerhansovih otočića obuhvaćaju oko 60 % građe svih stanica otočića. Ostatak stanica gušterače čine alfa i delta stanice,  $\alpha$  stanice čine 25 % ukupnih stanica i luče glukagon, dok  $\delta$  stanice čine oko 10 % svih stanica i luče somatostatin. Kako je plastičnost fiziologije metabolizma u trudnoći dio adaptacijskog procesa, tako se i  $\beta$  stanice prilagođavaju morfološkim i funkcionalnim mehanizmima. Morfologija beta stanica gušterače izmijenjena je procesima hipertrofije i hiperplazije, dok se funkcionalne promjene odražavaju na povećanje proizvodnje te sekrecije inzulina (hiperinulinemije). Ovi adaptivni procesi povećanja mase, broja i sekretornih sposobnosti inzulina nužni su za održavanje homeostaze glukoze u trudnoći, a bilo kakvo odstupanje u ovim mehanizmima potiče razvoj GDM-a. Prilagodbe  $\beta$  stanica događaju se prije početka inzulinske rezistencije u trudnoći, a zapravo se javljaju kao odgovor na samu trudnoću. Disfunkcija  $\beta$  stanica definirana je izostankom pravilnog odgovora produkcije i sekrecije inzulina na povećane razine glukoze u krvi, što može biti posljedica kronične slabosti stanica radi ranijih pretjeranih lučenja inzulina, kako bi se smanjile razine glukoze (52). Glukotoksičnost izravno djeluje na disfunkciju  $\beta$  stanica i kad se pojave ispadi u funkcioniranju  $\beta$  stanica, javlja se zatvoreni krug hiperglikemije, inzulinske rezistencije i progresije stanične disfunkcije (52). Stoga nesrazmjer produkcije inzulina i inzulinske rezistencije važan je okidač razvoja GDM-a. Prema istraživanjima, prateći sekreciju inzulina u plazmi nakon obilnog obroka između 2 skupina, skupina trudnica s GDM-om u plazmi je imala manje koncentracije inzulina u usporedbi sa zdravim trudnicama, unatoč značajno višim srednjim koncentracijama glukoze kod trudnica s GDM-om (56). Pretilost, neadekvatna prehrana majke, prekomjerno povećanje tjelesne mase tijekom trudnoće, kao i određene genetske predispozicije mogu pokrenuti neuspješnu i neadekvatnu reakciju  $\beta$ -stanica koja će posljedično dovesti do hiperglikemije, odnosno GDM-a. Problemi koji se također vežu uz disfunkciju  $\beta$  stanica i posljedično razvoja GDM-a su povećana koncentracija proinzulina te razgradnja samog inzulina.

### 2.5.2. UTJECAJ HORMONA, OKSIDATIVNOG STRESA I CITOKINA

Rastom fetoplacentarne jedinice i koncentracije posteljinih hormona povećava se i inzulinska rezistencija, stoga je bitna hormonska uloga u patofiziologiji GDM-a. U posrednike razvoja inzulinske rezistencije spadaju hormoni hCS (HPL), GH, progesteron, leptin i kortizol (46, 52). Njihov dijabetogeni utjecaj dolazi do izražaja u drugom i trećem tromjesečju, kada dolazi do pada tolerancije glukoze. Stoga je njihova sekrecija dio same patofiziologije poremećaja metabolizma ugljikohidrata. Također novija istraživanja došla su do spoznaje i važnosti utjecaja masnog tkiva kao endokrinog organa i njegovih sekrecijskih tvari, hormona i citokina na sam razvoj poremećaja ugljikohidrata u trudnoći (57). Između ostalog i oksidativni stres ima svoj doprinos, u stanicama postoji neravnoteža te stanice sadržavaju veće količine reaktivnih kisikovih molekula što dovodi do staničnih oštećenja i posljedično većeg rizika od razvoja mnogobrojnih bolesti, uključujući i GDM (52, 58). Fiziologija metaboličkih promjena okarakterizirana je i povećanjem razine kortizola u plazmi, što negativno utječe na iskorištavanje ugljikohidrata u trudnoći te inhibira oksidaciju glukoze u stanicama (52). Jedan od najvažnijih antiinzulinskih hormona je humani korionski somatomotropin. Njegov najsnažniji utjecaj na metabolizam majke uočava se nakon 20. tjedna gestacije te se smatra glavnim hormonskim uzročnikom pogoršanja tolerancije glukoze radi lokalne inhibicije inzulinskog djelovanja na razini stanice (21). HCS je polipeptidni hormon te ima sličnosti s dva hormona, pituitarnim hormonom rasta do čak 96 % i s prolaktinom oko 67 % (46). Nakon šestog tjedna gestacije započinje njegova sekrecija, a vrhunac se uočava tijekom trećeg tromjesečja. Njegove uloge su pravilan rast ploda, razvoj majčinih metaboličkih promjena te laktacijska uloga; iako je izoliran 1960-tih godina još nisu u potpunosti razjašnjene sve njegove funkcije. Koncentracije hCS mijenjaju se gestacijom te ovise o masi placente i fetusa. HCS u metabolizmu majke stimulira lipolizu, kako bi se povećale razine SMK i omogućilo majčino iskorištavanje sekundarnih izvora energije, a smanjila se oksidacija glukoze u stanicama (46). Kao potentni antagonist inzulinu ovaj hormon djeluje na inzulinske receptore te zajedno s humanim placentalnim GH, stimulira produkciju inzulinu sličnog faktora rasta 1 (IGF-1) te modulira majčin metabolizam, kako bi primarno plodu opskrbili glukozu i aminokiseline. HCS i GH razlikuju se prema kriterijima sekrecije, dok je sekrecija hCS-a neovisna o razini glukoze; sekrecija GH se povećava za vrijeme hipoglikemije, a smanjuje za vrijeme povećane razine glukoze u krvi. Humani placentalni hormon rasta (GH) počinje se kontinuirano izlučivati od 24. tjedna gestacije te tijekom trudnoće postaje dominantniji u odnosu na pituitarni hormona rasta. Njegova uloga u potencijalnom razvoju GDM-a krije se u njegovoj funkciji, regulaciji majčinog

proteinskog hormona IGF-a te regulaciji materalne inzulinske rezistencije. Inzulinu slični faktori rasta važni su čimbenici metaboličkog staničnog funkcioniranja koji reguliraju staničnu homeostazu. Uključeni su u regulaciju rasta i metabolizma, međutim malo toga je otkriveno koja je njegova uloga u GDM-u. Iako su studijama dokazane njihove veće serumske razine kod trudnica s GDM, tek treba otkriti razlog ovakvih rezultata i njihovu ulogu u patofiziologiji GDM-a (59). Masno tkivo kao važna komponenta patogeneze GDM, izlučuje adipocitokine; leptin, adiponektin, čimbenik nekroze tumora  $\alpha$  (TNF-a) i rezistin (46). Posebice, čimbenik nekroze tumora  $\alpha$  i leptin loše utječu na signalizaciju i inzulinsku rezistenciju. Leptin je hormon obilja, koji signalizira hipotalamusu o dostatnim zalihama energije te ima ključnu ulogu u unosu i potrošnji energije. Primarno mjesto sinteze leptina u trudnoći postaje placenta. U trudnica s GDM-om zbog stimulacijskog djelovanja inzulina na proizvodnju leptina u adipocitima, pronađene su više razine leptina nego u zdravih trudnica, javlja se hiperleptinemija. Posebice se to odnosi na trudnice većih indeksa tjelesne mase. Makrosomna novorođenčad majki koje su oboljele od GDM intrauterino podložna su hiperleptinemiji, a to je u direktnoj vezi sa stimulacijom vaskulogeneze i povećanog stvaranja masnog tkiva (60). Stoga djeca majki oboljelih od GDM-a u životnoj dobi imaju veći rizik od razvoja pretilosti, inzulinske rezistencije i razvoja hiperglikemijskih poremećaja. Adiponektin je polipeptidni hormon adipocita koji jedini potiče osjetljivost tkiva na inzulin te tako ima antidijabetička i protuupalna svojstva. No, kod GDM-a njegove koncentracije u serumu znatno su niže nego kod zdravih trudnica, što omogućava razvoj još veće inzulinske rezistencije i smanjenog djelotvornog utjecaja na metabolizam majke (61). Istraživanja pokazuju da žene s nižim razinama adiponektina u prvom tromjesečju imaju velik rizik razvoja GDM-a u usporedbi sa ženama s višim razinama adiponektina (61). Proinflamatorni upalni citokini, TNF-a i leptin smatraju se glavnim prediktorima inzulinske rezistencije te pridonosiocima patogeneze metaboličke disregulacije u trudnoći. In vitro studije opisale su direktnu ulogu TNF-a i razvoja inzulinske rezistencije posebice u adipocitima, hepatocitima i skeletnim mišićima. Također, mnoga su istraživanja izvijestila o postojanju razlika majčinih serumskih koncentracija citokina kod GDM-a. Metaanaliza iz 2014. godine potvrdila je povećane razine TNF-a i leptina te smanjenu razinu adiponektina u trudnica s GDM-om u usporedbi s normalnim trudnoćama (62). Ovakvi rezultati metaanalize sugeriraju da postojanje neravnoteže u ekspresiji pro- i protuupalnih citokina pridonosi razvoju GDM-a. Stoga je razumno zaključiti da su citokini također dio etiologije te da i upala može biti vrlo bitan čimbenik razvoja patogeneze GDM-a. Daljnji napredak u istraživanjima, trebao bi biti usmjeren na razvoju potencijalnog predisponirajućeg testa citokina koji bi mogao odrediti točan rizik razvoja GDM-a.

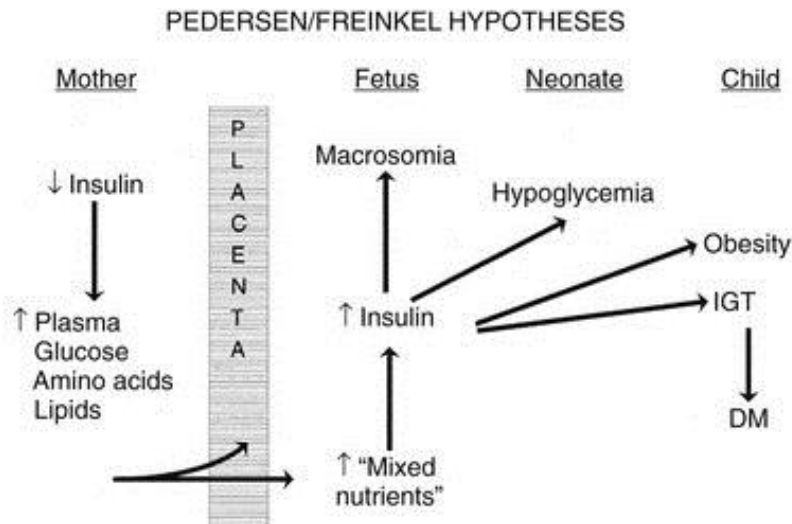
## 2.6. KLINIČKI ZNAČAJ I UTJECAJ GDM NA PLOD I MAJKU

Fiziologija same trudnoće i poroda majke s GDM-om uvelike može biti narušena i modificirana sukladno endokrinološkom zdravstvenom stanju majke. Dakle, GDM uzrok je mnogih kratkoročnih te potencijalno dugoročnih implikacija na zdravlje ploda (52). Primarno dolazi do preinake intrauterinog okruženja, što je ključna odrednica cjelokupnog razvoja i rasta ploda te okidač mogućih neadekvatnih reakcija i pojava.

### 2.6.1. ODNOS MAJČINE I FETALNE HIPERGLIKEMIJE

Posteljica, privremen fundamentalni organ trudnoće, izvor placentalnih hormona te niza nutrijenata koji su egzistencijalni za razvitak ploda, važan je dio odnosa i patofiziologije samog GDM. Kako razvojem trudnoće počinju dominirati kontraregulatorni hormoni, posebice na iskorištavanje glukoze i inzulina, tako se i povećava dostupnost glukoze, proteina te masnih kiselina plodu. Stoga će neregulirane razine glukoze u majke tijekom trudnoće uzrokovati ubrzan fetalni rast, što će posljedično dovesti do rađanja makrosomnog novorođenčeta (63). Makrosomna novorođenčad su karakteristična kušingoidnog izgleda te odstupaju iznad 90. percentile za svoju gestacijsku dob (64). Tjelesna masa makrosomne novorođenčadi u terminu kreće se iznad 4 000 grama. Ove međusobne procese između majke i djeteta te glukoze i inzulina u GDM najjasnije opisuje modificirana Pedersenova hipoteza (63, 64). Oštećena i neadekvatna kontrola glukoze dovodi do prekomjerne ponude glukoze plodu, dok sam inzulin ne prolazi posteljicu. No s napredovanjem trudnoće, u 2. i 3. tromjesečju fetalna gušterača reagira na hiperglikemiju tako da započinje autonomno proizvoditi sve veće količine inzulina (hiperinzulinemija), radi hipertrofije  $\beta$  stanica gušterače. Uz povećanje sekrecije inzulina javlja se i rast IGF-1 i c-peptida (21). Uzajamno djelovanje hiperglikemije, hiperinzulinemije i ostalih hormona te citokina dovodi do ranije spomenute makrosomije. Uz hipertrofiju tkiva, javlja se i hiperplazija pojedinih organa, dok je iznimka središnji živčani sustav. Prevalencija makrosomije kod GDM-a kreće se između 15 i 45 % slučajeva te je uzročnik i rizični čimbenik mnogobrojnih komplikacija u trudnoći i porodu, stoga je prevencija i rano otkrivanje makrosomije od neizmjerne važnosti kako za zdravlje djeteta, tako i majke (65, 66). Učestalost makrosomije raste ako je srednja vrijednost glukoze u majčinoj krvi viša od 7,2 mmol/l te ako je GDM neadekvatno liječen ili neprepoznat (21). Istraživanja su pokazala da je tjelesna masa novorođenčeta veća ako su majčine postprandijalne razine glukoze u 2. i 3. tromjesečju bile visoke (63). Dok puno manju značajnost na makrosomiju imaju gladovanje ili post majke te srednje razine glukoze.





Slika 6. Modificirana Pedersenova hipoteza GDM

Izvor: <https://clinicalgate.com/diabetes-mellitus-and-pregnancy/>

Kako je glukoza najznačajniji izvor energije fetusu, a inzulin glavni anabolički hormon njihov simbiotski odnos posebice kod GDM-a stimulira i podupire ubrzan fetalni rast; koji često zna biti jedan od prvih kliničkih znakova koji indiciraju na poremećaj metabolizma ugljikohidrata (66).

### 2.6.2. ANTENATALNI I PERIPARTALNI RIZICI PLODA

GDM za vrijeme trudnoće i tijekom poroda može biti povod mnogim neželjenim i opasnim anomalijama i poremećajima. Prvenstveno GDM u trudnoći predstavlja značajan rizik za prijevremeni porod, bilo radi potrebe za medicinsko induciranom indukcijom ili radi spontanog prijevremenog porođaja. Nadalje, ako se GDM javio prije 24. tjedna gestacije ili pa je disfunkcija  $\beta$  stanica Langerhansovih otočića gušterače postojala i ranije (prije trudnoće), postoji veći rizik za razvitak kongenitalnih malformacija (6 %) ili spontanog pobačaja radi abnormalnih intrauterinih čimbenika. Od kongenitalnih malformacija najčešće su anomalije neuralne cijevi (spina bifida) te različite srčane anomalije (66). Tijekom 2. i 3. tromjesečja trudnoće postoji rizik za razvoj fetalne hipoksije ili acidoze, policitemije, polihidramnija te kasne fetalne smrt. Naime, i prikupljeni podaci HAPO istraživanja pokazuju učestalost perinatalnih komplikacija kod trudnica s GDM-om. Prema njihovoj studiji usporedbom trudnica koje su liječene radi GDM i one čije su vrijednosti glukoze bile granične i bez terapije (samokontrola glukoze), perinatalni ishodi osjetno su se razlikovali. Retrospektivno koristeći »International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups« (IADPSG) kriterije za

GDM, one su nužno trebale biti liječene jer su bila zabilježena statistički značajna povećanja u deset različitih nepovoljnih perinatalnih ishoda (vidi ispod, tablica 1.)

Tablica 1. Perinatalni ishod HAPO studije uz primijenjene IADPSG kriterije kod trudnica koje su imale GDM, no nisu bile liječene

<b>ISHOD</b>	<b>1. GDM (%)</b>	<b>2. ZDRAVA TRUDNOĆA (%)</b>	<b>RAZLIKA (%)</b>
1. Preeklampsija	9,1	4,5	4,6
2. Prijevremeni porod (<37.tj.)	9,4	6,4	3
3. Carski rez	24,4	16,8	7,6
4. Distocija ramena i druge porođajne ozljede	1,8	1,3	0,5
5. Intenzivna neonatalna skrb	9,1	7,8	1,3
6. Neonatalna hipoglikemija	2,7	1,9	0,8
7. Neontalna hiperbilirubinemija	10	8	2,0
8. Tjelesna masa > 90. percentile	16,2	8,3	7,9
9. C- peptid > 90. percentile	17,5	6,7	10,8
10. Potkožno masno tkivo > 90. percentile	16,6	8,5	8,1

Izvor: Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nat Rev Endocrinol.* 2012 Jul;8(11):639-649.

### 2.6.3. RIZICI MAKROSOMIJE

Prema »*American College of Obstetricians and Gynecologist*« (ACOG) materalni i perinatalni morbiditet bilježi veće stope ako je tjelesna masa novorođenčeta između 4 000 i 4 500 g. Prema velikoj kohortnoj studiji Nacionalnog centra za zdravstvenu statistiku SAD-a u koju su uključeni 8, 3 milijuna rođenih, komplikacije novorođenčadi i patologija porođaja (porođajne ozljede, niže Apgar ocijene i potreba za ventilacijom) povećavaju se u kategoriji težine 4 000 do 4 999 g (67). Perinatalni mortalitet raste s porođajnom masom od 5 000 g (67). Shodno tome, makrosomija je najznačajniji i najčešći morbiditet GDM. Na razvoj makrosomije utječu majčina pretilost ili povećana tjelesna težina (od ranije ili ako se značajno povećala tijekom trudnoće), hipertenzija, pušenje, gestacijska dob, paritet te dob majke (66). Veća tjelesna masa ploda utječe kako na trudnoću tako i na fiziologiju porođaja (64). Dakle, prevalencija komplikacija tijekom samog poroda makrosomnog djeteta je osjetno povećana te

se komplikacije identificiraju kao fetopelvina disproporcija, protrahirani porođaj, asfiksija novorođenčeta te porođajne ozljede (ozljede brahijalnog pleksusa, frakture, hematomi, intakranijalna krvarenja..). Stoga nije pretenciozno, da će za vrijeme patološkog porođaja i pojavi komplikacija biti nužno instrumentalno dovršenje porođaja te krajnja opcija, hitni carski rez. Traumatične posljedice makrosomije vezane su uz distociju ramena, čija se učestalost kreće između 9-14 % kada porođajna težina novorođenčeta iznosi 4 500 g i više (67). Zaključujući, to je bitno povećanje nepredvidive opstetričke hitnoće, koja je opasna za majku i dijete radi samog entiteta (visok perinatalni morbiditet i mortalitet). Ozljeda brahijalnog pleksusa korelira s makrosomijom i distocijom fetalnih ramena te je njezina pojavnost veća i za 20 puta tijekom porođajne mase iznad 4 500 g (66). Kao takva, nastaje tijekom distocije ramena ili carskog reza te prognoza ovisi o mjestu i vrsti ozljede korijena živca. Trajne ozljede su rijetke. Nadalje, prijelom ključne kosti usto je česta posljedica teškog poroda makrosomne novorođenčadi, no na sreću ključna kost brzo i adekvatno zacjeljuje. Razvoj hipoglikemije tijekom porođaja ili tijekom neonatalnog razdoblja je glavni metabolički poremećaj u novorođenčadi majki s GDM-om (66). Primarni uzrok tome je utjecaj hiperinzulinemije koja se javlja radi hiperglikemije. Posljedice hipoglikemije zavise o duljini i težini samog poremećaja, a znakovi koji indiciraju na hipoglikemiju novorođenčadi po porodu dijele se u adrenergične i neuroglikopenične znakove. Još jedna moguća komplikacija kod novorođenčadi je kasnija i/ ili smanjena produkcija tenzida, surfaktanta. Stoga su respiratorne poteškoće makrosoma učestalije, bilo radi prijevremenog poroda ili već spomenutog kasnijeg dozrijevanja respiracijskog sustava. Makrosomija u novorođenčeta je rizični čimbenik za razvoj hiperbilirubinemije radi česte policitemije, prijevremenog porođaja i/ ili poteškoća sa samim dojenjem. Radi mnogobrojnih mogućih komplikacija tijekom poroda makrosomne novorođenčadi povećan je rizik za aspiraciju mekonija i asfiksiju.

Promjenom fiziologije porođaja radi GDM-a, majčine komplikacije su učestalije i ovisne su o cjelokupnom komorbiditetu i čimbenicima porođaja. Dovođenje trudnoće preporučuje se s 38. tjedna gestacije (prije 40. tjedna gestacije) (64) te je također preporučeno intenzivnije praćenje stanja ploda u posljednjim tjednima trudnoće. Uz GDM povezuju se komplikacije poput distocije porođaja, laceracija porođajnog kanala, perinealne ozljede, atonija uterusa, puerperalne infekcije i postpartalna krvarenja (66). Postpartalna krvarenja i ozljede genitalnog sustava kod GDM češće su 3 do 5 puta u odnosu na zdravu trudnoću (66). Stope carskog reza kod GDM razlikuju se prema području istraživanja, no prevalencija carskog reza kod GDM kreće se oko 30 % te brojka raste proporcionalno većoj porođajnoj masi novorođenčeta.

Primarno se preporučuje vaginalni porod (64), a kako bi se prevenirale moguće komplikacije tijekom porođaja primjenjuje se oksitocin te amniotomija (64). Kod nepovoljnog Bishop indeksa indiciran je carski rez (64). Prevalencija porođajnih ozljeda i komplikacija GDM-a može se smanjiti dobrom metaboličkom kontrolom tijekom cijele trudnoće (21).

#### 2.6.4. DUGOTRAJNE KOMPLIKACIJE

Postoje mnogobrojna istraživanja gdje se proučavaju dugoročni utjecaji GDM-a na zdravlje majke i njezino potomstvo. Do sada se ustanovilo kako GDM značajno povećava rizik za razvoj DM tipa 2 u budućnosti, a prevalencija se kreće i do 60 % (69). Čak 50 % žena unutar 10 godina od trudnoće razvit će DM tip 2 (70). Čimbenici rizika koji utječu na raniji razvoj DM tipa 2 po porodu su loša funkcija  $\beta$  stanica, smanjenje razine adiponektina, povećanje inzulinske rezistencije i povećanje tjelesne mase. Prevalencija DM tipa 2 koji se razvio nakon GDM-a posebice raste u etičkim skupinama i sa starosti gdje su već uobičajeno zabilježene velike stope DM (Kina, Indija itd.). GDM usto povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti majke te hipertenzije. Studija kojom su obuhvaćene 994 žene gdje se proučavala učestalost kardiovaskularnih bolesti kod žena s metaboličkim poremećajima, ustanovila je da žene koje su ranije imale GDM češće obolijevaju od kardiovaskularnih bolesti (71). Također je zabrinjavajući podatak da sve više mlađih žena spada u tu skupinu. Bubrežne bolesti nakon trudnoće kod žena koje su oboljele od GDM-a također su u porastu (71). Stoga, ako se GDM razvio i ako se metabolizam ugljikohidrata vratio u normalu nakon trudnoće tada veliku ulogu imaju preventivne aktivnosti za budućnost zdravlja majke. Dijete koje je već u intrauterinom okruženju bilo okruženo metaboličkim poremećajem svakako ima veći rizik od pretilosti kako u ranom djetinjstvu, tako i tijekom adolescencije (63,71). Te je zapravo i ono jedan od mogućih uzroka oscilacija tjelesne težine tijekom života. Djeca čije su majke tijekom trudnoće imale GDM na temelju mjerenja imaju veći ITM te veće ostale mjere poput opsega bokova i struka (63). Uz veću tjelesnu masu, još se veže i inzulinska rezistencija koja može biti važan faktor u razvoju metaboličkih poremećaja. Cijeli niz promjena od pretilosti, hipertenzije, povišene razine kolesterola i hiperglikemije čini metabolički sindrom, a djeca majki s GDM podložnija su njegovom razvoju. Stoga je rizik od cerebrovaskularnog infarkta, kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa povećan, a jedino zdrav svakodnevni način života može umanjiti taj rizik (63). Neurokognitivni razvoj djeteta također može biti narušen, što su i dokazala zadnja istraživanja (71). Sukladno tome, GDM povećava rizik za razvoj poremećaja pozornosti s hiperaktivnošću (ADHD), poremećaja koncentracije tijekom života te slabije ukupne kognitivne funkcije (71).

## 2.7. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI

Hiperglikemija te bilo koji stupanj netolerancije glukoze tijekom trudnoće u znatnoj mjeri uzrok je loših majčinih i fetalnih ishoda. Stoga su rana dijagnostika i pravodobne intervencije ključne za sprječavanje bilo kakvih komplikacija i implikacija na zdravstveno stanje majke i ploda. Te dvije komponente postupaka ne samo da preveniraju akutne bolesti i poremećaje tijekom trudnoće i poroda, već imaju i učinak na cjelokupno zdravlje i rizike tijekom života, kako majke tako i djeteta. Brojna istraživanja kroz povijest proučavala su i postavljala preporuke za samu dijagnostiku GDM, no ni dan danas nije došlo do sveopćeg međunarodnog dogovora (74). Zato postoje oscilacije između kriterija pojedinih zdravstvenih sustava, iako je najviše prihvaćen IADPSG kriterij (74). Osnovni principi dijagnostike GDM su da se OGTT radi natašte, nakon što trudnica nije uzimala ni hranu ni tekućinu, test se primjenjuje kod svih trudnica u koje nije dijagnosticiran DM te se dijagnoza GDM prihvaća nakon što su vrijednosti jednake ili veće od prihvaćenih graničnih vrijednosti (21). Glukoza se mjeri iz venske plazme ili seruma enzimatskom metodom, a osnovno svakom testu je da je uzorak pravilno uzet i skladišten te pripremljen za analizu, kako ne bi došlo do glikolize (21).

### 2.7.1. RAZVOJ DIJAGNOSTIČKIH KRITERIJA

1950-tih godina dr. John B. O'Sullivan, pionir istraživanja GDM zajedno s nekolicinom suradnika napravio je temelje dijagnostike GDM. U njegovom istraživanju sudjelovale su 752 trudnice koje su napravile trosatni OGTT sa 100 g glukoze. Nakon dobivenih rezultata ustvrdio je gornje granice normalne glikemije u trudnoći i tako sastavio prve statističke kriterije koji su ostali standard za otkrivanje GDM-a sljedećih 50-tak godina (72). Također njegovi kriteriji obrađivali su se i raspravljali u brojnim istraživanjima. Za modifikaciju O' Sullivanovih kriterija zaslužna je »*National Diabetes Data Group*« (NDDG). Oni su primjenjivali enzimatske metode i radi same promjene načina analize povisili kriterije za dijagnostiku. Također njihove metode analize glikemije razlikovale su se od O' Sullivanovih, jer su umjesto analize cijelog uzorka venske krvi koristili plazmu (73). 1982. godine izmjene kriterija predložili su i Carpenter te Coustan. Njihove inovacije testa temeljile su se na reakcijama s glukoza oksidazom te su napravili korekcije prema graničnim plazmatskim vrijednostima. Kriteriji su se tada postrožili, uspoređujući ih s O' Sullivanovim i kriterijima NDDG. Jedan dio odgovora o povećanju incidencije GDM krije se tako i u kontinuiranom smanjenju normalnih graničnih vrijednosti glukoze. Prioritet standardizacije testa bio je cilj SZO 1985. godine. Oni su za dijagnostiku GDM preporučili dvosatni OGTT sa 75 g glukoze, a koji je 1979. godine bio prihvaćen za

kriterije DM. Radi nedovoljne istraženosti preporučenih kriterija SZO u trudnoći, NDDG je zagovarala svoja stajališta dijagnostike koje su se temeljila na trosatnom testu s primjenom 100 g glukoze te su i druge medicinske znanstvene zajednice dijelile slično mišljenje (74). Ujedno je bilo i mnogo varijacija graničnih kriterija jer su se vrijednosti glukoze iz O' Sullivanove studije krivo interpretirale u ekvivalente kada je glikemija analizirana putem suvremenih plazmatskih metoda (73). SZO kroz godine je mijenjala stajališta vezana uz definiciju, terminologiju i kriterije dijagnostike GDM. 1999. godine SZO smatrala je GDM poremećajem metabolizma ugljikohidrata u trudnoći s normalnom ili oštećenom tolerancijom glukoze nakon trudnoće te je prema terminologiji u GDM klasificirala i trudnice koje inače ispunjavaju kriterije za DM ili oštećenu toleranciju glukoze. Glavna obilježja testa koje je predložila SZO bila su da se OGTT (otopina glukoze u 250 ml vode) izvodi nakon posta od najmanje osam sati te se glukoza u plazmi mjeri natašte i nakon dva sata. Nakon dobivenih rezultata GDM se dijagnosticirao ako su vrijednosti glukoze natašte bile  $\geq 7,0$  mmol/ l te nakon dva sata  $\geq 7,8$  mmol/ l. Kritike na njihove smjernice idu u prilog da se kriteriji nisu bazirali na dokazanim medicinsko- znanstvenim činjenicama, nego su pravila donošena proizvoljno prema mišljenju i konsenzusu stručnjaka (73). Nakon 1999. godine većina zdravstvenih sustava je prihvatila smjernice SZO, sve do rezultata HAPO istraživanja.

### 2.7.2. HAPO STUDIJA

HAPO istraživanje napravilo je velik iskorak ne samo u dijagnostici GDM, nego i prevenciji negativnih ishoda trudnoće. Međunarodno kohortno istraživanje pokrenuto je 2000. godine te je njezin glavni cilj bio istražiti utjecaj različitih stupnjeva majčine hiperglikemije na sam ishod i komplikacije tijekom trudnoće i porođaja (75). Nedostatak međunarodne ujednačenosti u pristupu utvrđivanja i dijagnozi GDM-a predstavljao je glavnu zapreku. Studija je obuhvatila trudnice iz 15 zdravstvenih centara u 9 država te je 53 295 žena ispunjavalo uvjete, a od tih 28 562 (54%) je prihvatilo sudjelovanje u istraživanju između srpnja 2000. i travnja 2006. godine (75). Prosječna dob bila je 29 godina, 23 % je navelo prisustvo DM, a 36 % hipertenziju u obiteljskoj anamnezi. Nadalje prosječna gestacijska dob pri porodu bila je 39, 4 tjedna, a srednja tjelesna masa novorođenčadi bila je 3 292 g (standardno odstupanje 529 g). Prema OGTT-u trudnica, prosječna razina glukoze natašte bila je 4,5 mmol/ l, srednja vrijednost nakon sat vremena 7,4 mmol/ l te nakon dva sata 6,2 mmol/ l. Srednja vrijednost glukoze u pupkovini iznosila je 4,5 mmol/ l. Ukupno je 51,5 % novorođenčadi bilo muškog spola, a 6,9 % je rođeno prijevremeno. Zabilježene su dvije smrti majke, kod jednog slučaja je uzrok bio plućna embolija, a kod druge pneumonija. U razdoblju nakon porođaja, 187 (0,8 %) majki je

pretrpjelo veliko krvarenje, koje je zahtijevalo transfuziju ili operativno liječenje. Ukupno 26 žena zahtijevalo je intenzivnu skrb, a 172 (0,74 %) majki je vraćeno u bolnicu nakon otpusta. Zabilježeno je 130 perinatalnih smrti od ukupno 23 316 porođaja (5,6 / 1 000), od toga 89 fetusa i 41 novorođenčadi. Praćeni su primarni i sekundarni ishodi trudnoća. U primarne ishode svrstali su: porođajna težina > 90. centile za gestacijsku dob, primarni carski rez, klinička neonatalna hipoglikemija i koncentracija C-peptida iz umbilikalne krvi > 90. centile (fetalna hiperinzulinemija). Dok su sekundarne ishode činili: prijevremeni porod, preeklampsija, distocija fetalnih ramena ili porođajna ozljeda, neonatalna intenzivna skrb i hiperbilirubinemija. Objavljeni rezultati studije dokazali su da veće koncentracije glukoze znatno utječu na tjelesnu težinu > 90. percentile i C-peptida iz umbilikalne krvi. Uspoređujući perinatalne ishode s koncentracijama glukoze natašte od najmanje do najveće, učestalost primarnog carskog reza bila je 13,3 % i 27,9 %, porođajna težina > 90. centile za gestacijsku dob 5,3 % i 26,3 %, neonatalna hipoglikemija 2,1 % i 4,6 % te koncentracija C-peptida iz umbilikalne krvi > 90. centile 3,7 % i 32,4 % (75). Najjača povezanost majčine glikemije sa sekundarnim ishodima trudnoće zabilježena je za porođajne ozljede i preeklampsiju. HAPO studija je dijagnosticirala 8,3 % trudnica s GDM-om prema većim razinama glukoze natašte, dok je nakon jednog sata otkriveno 5,7 % i 2,1% nakon dva sata. Ukupna pojavnost GDM-a u iznosila je 17,8 % (75). Sveukupno zaključujući HAPO studija, ne samo da je dokazala da perinatalni ishodi kontinuirano ovise i pogoršavaju se s majčinom hiperglikemijom već je indicirala razvijanju novih globalnih kriterija. Kriteriji, koji bi primarno bili orijentirani prema perinatalnim ishodima i koji bi prevenirali i najmanje moguće loše ishode te smanjili rizike neliječenja koji nisu bili obuhvaćeni (kao što je slučaj s kriterijima SZO, 1999.). Nakon objave HAPO studije, IADPSG je sazvala međunarodnu konferenciju u Pasadeni 2008. godine kako bi raspravili rezultate studije te najvažnije kreirali nove kriterije za dijagnostiku GDM. Iako je ujedno jedan od ciljeva konferencije bio i standardizirati kriterije svugdje u svijetu, to nije postignuto (drugačije preporuke ACOG, NICE). No svejedno, IADPSG je dogovorio kriterije koji su prihvaćeni u mnogim zdravstvenim sustavima i stručnim društvima. Tako je i Hrvatsko perinatološko društvo prihvatilo preporuke IADPSG-a. Smjernice IADPSG su da se tijekom prvog posjeta perinatalnoj ambulanti izmjeri materalna glukoza natašte ili glikozirani hemoglobin (HbA1c) ili bilo koja vrijednost glukoze u svih trudnica ili one u kojih postoji rizik za razvoj GDM. Ako je rezultat testiranja glukoze natašte  $\geq 7,0$  mmol/ l, HbA1c  $\geq 6,5$  % ili je slučajni nalaz koncentracije glukoze  $\geq 11,1$  mmol/ l tada rezultat testiranja upućuje na već manifestni dijabetes (75). Nadalje, ako je rezultat natašte u rasponu  $\geq 5,1$  mmol/ l - 6,9 mmol/ l dijagnosticira se GDM, a ako je rezultat natašte  $< 5,1$  mmol/ l, potrebno je učiniti dvosatni

OGTT sa 75 g glukoze između 24. i 28. tjedna trudnoće (75). Tijekom izvođenja OGTT između 24. i 28. tjedna vrijede ove vrijednosti (vidi tablicu 2.). Uredan nalaz je kada su sve vrijednosti testa niže od graničnih.

Tablica 2. IADPSG vrijednosti u venskoj plazmi za dijagnozu GDM (75)

<b>IADPSG KRITERIJI OGTT</b>	
<b>24.- 28. tjedna gestacije</b>	
Glukoza u venskoj plazmi - <b>NATAŠTE</b>	$\geq 5,1 \text{ mmol/L}$
Koncentracija glukoze u plazmi nakon <b>jednog sata</b>	$\geq 10,0 \text{ mmol/L}$
Koncentracija glukoze u plazmi nakon <b>dva sata</b>	$\geq 8,5 \text{ mmol/L}$

Izvor: Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol. 2010 Jun;202(6):654.e1-654.e6546.

Tablica 3. Najčešće korištene dijagnostičke smjernice GDM (74)

<b>ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE</b>	<b>GLUKOZA U PLAZMI NATAŠTE</b>	<b>OGTT</b>	<b>GUP 1 h</b>	<b>GUP 2 h</b>	<b>GUP 3 h</b>
<b>IADPSG</b>	$\geq 5,1$	75 g	$\geq 10,0$	$\geq 8,5$	-
<b>ACOG</b>	$\geq 5,3$	100g	$\geq 10,0$	$\geq 8,6$	$\geq 7,8$
<b>CDA</b>	$\geq 5,3$	75 g	$\geq 10,6$	$\geq 8,9$	-
<b>WHO 1999.</b>	$\geq 7,0$	75 g	-	$\geq 7,8$	-

Izvor: WHO. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy (mrežne stranice). Geneva: World Health Organization; 2013. 2 (ažurirano 15. kolovoza 2013; citirano 12. srpnja 2020.) Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169027/>.



## 2.8. LIJEČENJE

Svakako da je prioritet otkrivanje patoloških vrijednosti glukoze u trudnoći, a nakon toga nužno je poduzeti skup intervencija, jer su komplikacije GDM bez terapije neizbježne. U prilog tome idu velika randomizirana kontrolirana istraživanja koja su dokazala važnost liječenja GDM, jer se time smanjuje rizik komplikacija, uključujući makrosomiju, distociju ramena i hipertenzivne poremećaje (76, 77). Sustavnim preglednim radom kojom su obuhvaćene tri tisuće žena iz sedam studija, intervencije koje su obuhvatile promjenu načina života i ako je bilo nužno uključivanje inzulinske terapije, bile su dovoljne za ukupno smanjenje komplikacija poput distocije ramena te makrosomije. Unatoč tome, rizik za porođajne ozljede i perinatalnu smrtnost nije statistički značajno smanjen (78). Metaanalizom u koju je uključeno šest retrospektivnih studija te pet randomiziranih kontroliranih istraživanja, ustanovljeno je da liječenje GDM-a značajno smanjuje rizik od preeklampsije, makrosomije i distocije ramena, ali nije pokazalo značajno smanjenje ostalih komorbiditeta (79). Glavni antenatalni postupci tijekom GDM su edukacija trudnice (medicinski indicirana dijeta, regulacija tjelesne mase, tjelovježba, samokontrola glukoze) i farmakološka terapija ako je ona nužna (21). Primjenjivanje ovih postupaka je i povoljno provoditi nakon porođaja pa sve do ponovnog OGTT testa, koji se preporučuje napraviti nakon šest tjedana od porođaja. Ovisno o individualnoj opstetričkoj anamnezi tijekom trudnoće dogovaraju se i intervencije poput mirovanja (rizična trudnoća radi habitualnih pobačaja), medikamentoznog liječenja i sl.

### 2.8.1. PREHRANA

Prehrana je temelj zdravog organizma, posebice u trudnoći dolazi do izražaja važnost uravnotežene i raznovrsne prehrane. Ako je do poremećaja ugljikohidrata u trudnoći već došlo, neizmjenno je važno promijeniti ukorijenjene krive obrasce i započeti unositi nutritivno bogatu hranu. Prema glavnim nutritivnim smjernicama, nakon prepoznavanja GDM ukupan dnevni broj kalorija, morao bi se individualno procijeniti svakoj ženi. Što ovisi o tjelesnoj visini, fizičkoj aktivnosti, području i klimi u kojoj žena živi te socioekonomskom statusu. Od restriktivnih dijeta s dovoljnih 1800 kcal na dan kod pretilih trudnica, do maksimalnih 2200/2400 kcal kod optimalnog ITM (80). Raznovrsne, domaće namirnice te izbjegavanje industrijski prerađene hrane glavne su preporuke, koje bi svaka trudnica s GDM trebala dobiti. Majčina prehrana mora zadovoljiti njezine potrebe, potrebe ploda uz održavanje optimalne glikemije. Svakako da tijekom trudnoće majka dobiva na tjelesnoj težini radi potreba rasta i razvoja ploda, no ono treba biti umjereno. Trudnice s GDM moraju dobro dozirati između

postizanja normoglikemije, adekvatnog unosa makronutrijenata i mikronutrijenta, koji će dovesti do optimalnog rasta ploda uz izbjegavanje ketoacidoze organizma (80). Epidemiološka istraživanja pokazuju koliko prehrana može biti važna i dovoljna u prevenciji komplikacija, posebice distocije ramena (73). Također, promjena prehrane povezana je s manjom porođajnom masom novorođenčeta (80). Optimalan prirast tjelesne težine u trudnoći kod prekomjerne tjelesne težine kreće se između 7 i 11, 5 kg, kod pretilih trudnica 7 kg, a kod normalne tjelesne težine 11.5 i 16 kg (80). Iako optimalan prirast tijekom trudnoće ovisi individualno o kvaliteti samog osobnog načina življenja, tjelesnoj masi prije trudnoće i potrošnji energije. Pretila trudnice s GDM, po preporukama trebale bi oko 30 % svojih kalorijskih potreba umanjiti radi dobrobiti zdravstvenog stanja (80). Jedino tako će doći do ravnoteže metabolizma ugljikohidrata, bez javljanja ketonurije. Plan prehrane trebao bi se sastajati od tri većih obroka i tri manjih međuobroka, što pomaže razinama glukoze da budu uravnotežene, stabilne (81). Ugljikohidrati kao primarni izvor energije i izvor povećanja glukoze u krvi, predstavljaju najvažniju odrednicu na koju se treba usredotočiti i smanjiti njezinu konzumaciju. Ženama treba dobro pojasniti, kako se ne misli na radikalno smanjenje ugljikohidrata jer time samo može doći do negativnih posljedica, već da obrok treba otprilike sadržavati 30 do 45 g ugljikohidrata, a međuobroci 15 do 30 g (82). Također prednost se daje manjim i češćim konzumacijama ugljikohidrata, kako postprandijalne razine glukoze, ne bi dosegle velik ekspanzivni rast kod velikih konzumacija ugljikohidrata te kako bi se izbjegao krug hiperglikemije i hiperinzulinemije (80). To bi posljedično dovelo do pogoršanja kontrole glikemije. Stoga se preporučuje svakodnevno praćenje i planiranje sastavnica obroka. U nužne složene ugljikohidrate niskog glikemijskog indeksa, koje bi trebalo uključiti u prehranu, spadaju: cjelovite žitarice (heljda, ječam, zob, proso), mahunarke, povrće (brokula, kupus, cvjetača), pojedino voće (borovnice, jabuka, naranča) i orašasti plodovi. Od manje vrijednih ugljikohidrata treba izbjegavati prerađene žitarice, slatke napitke, bijelu tjesteninu i rižu. Preporučuje se konzumacija namirnica bogata proteinima (poput jaja, pilećeg ili purećeg mesa, nezaslađenog grčkog jogurta) u većini obroka kroz dan. Nadalje, preporučuje se izbjegavanje loših trans masti (pržena hrana, grickalice, slatkiši). Umjesto toga, organizmu su nužne kvalitetne masti koje se nalaze npr. u maslinovom i bučinom ulju. Između obroka vrlo je važno imati i međuobroke koji održavaju kontinuitet glikemije, odnosno sprječavaju nagli pad šećera u krvi. Međuobroci poput orašastih plodova, jogurta, voćke, krem juhe, tamne čokolade i žitnih pločica trebali bi zamijeniti nezdrave međuobroke poput prženih grickalica, sladoleda, slatkih sokova i kolača. Obilna konzumacija voća je nepoželjna radi unosa većih količina jednostavnih šećera, a najviše prednosti ima bobičasto voće (borovnice, maline i kupine).

### 2.8.2. FIZIČKA AKTIVNOST

Fizička aktivnost i vježbanje imaju brojne dobrobiti, kako izvan trudnoće, tako i tijekom trudnoće, a posebice kada se razvio GDM umjerena fizička aktivnost može pomoći u održavanju normoglikemije. Također, održavanjem normoglikemije, vježbanje smanjuje brojne spomenute učinke hiperglikemije na ženu i plod (83). Žene su sklone izbjegavanju vježbanja tijekom trudnoće radi nesigurnosti o rizicima i dobrobitima samog vježbanja (84). Međutim umjerena aerobna tjelovježba, vježbe disanja, istezanja te vježbe jačanja mišića u umjerenom intenzitetu, najmanje tri puta tjedno u trajanju od 30 do 60 minuta mogu uvelike pridonijeti boljem općem zdravstvenom stanju trudnice (81, 84). Brzo hodanje ili vježbe za ruke tijekom sjedenja, deset minuta nakon obroka, dokazano smanjuje porast glukoze nakon obroka i pomaže u postizanju glikemijske ravnoteže. Postoje zdravstvena stanja, kada je tjelovježba kontraindicirana, no zato se ranije treba savjetovati s liječnikom. Istraživanja su dokazala da vježbanje kao jedna od metoda kontrole glukoze može spriječiti, smanjiti ili odgoditi potrebu za inzulinom (84). Druge dobrobiti vježbanja u trudnoći, koje su dokazane istraživanjima su smanjenje boli u donjem dijelu leđa, poboljšanje kardiovaskularnih funkcija (krvnog tlaka i perifernih edema), prevencija preeklampsije, poboljšanje raspoloženja i povećanje samopouzdanja, pozitivno djelovanje na nesanicu, konstipaciju te nadutost (84).

### 2.8.3. KONTROLA GLIKEMIJE

Kontrola glikemije tijekom trudnoće temelj je antenatalne skrbi kod GDM (73, 81). Stoga se od trudnice zahtjeva da više puta na dan provjerava razine glukoze i shodno tome poduzme intervencije (vježbanje, više manjih obroka), ako su razine glukoze previsoke. Preporučuje se samostalno praćenje glukoze u krvi četiri puta na dan, natašte nakon buđenja te jedan ili dva sata nakon svakog većeg obroka (81). Ciljane glikemijske vrijednosti za žene s GDM-om su zadržati glukozu natašte  $\leq 5$  mmol/l, jedan sat nakon obroka  $\leq 7,8$  mmol/l te dva sata poslije obroka  $\leq 6,7$  mmol/l (81).

### 2.8.4. INZULINSKA TERAPIJA

Neuspješnost kontrole glikemije uz prehranu i vježbanje, indikacija je za uvođenje inzulina tijekom antenatalne skrbi te čak 30 % žena s GDM treba inzulinsku terapiju (85). Liječenje inzulinom preporučuje se kod koncentracija glukoze većih od 6,1 mmol/l natašte ili ako je srednja vrijednost glukoze dnevno veća od 7,0 mmol/l, kod dokazanog ubrzanog fetalnog rasta ili ako je prisutna glikozurija veća od 2,0 mmol/l (21). Metaanaliza iz 2015.

objavila je da ultrazvučno praćenje ploda smanjuje potrebu za liječenjem inzulinom, kada je rast fetusa normalan, ograničavajući i rizik od rođenja novorođenčadi koje je maleno za gestacijsku dob (86). Prvi izbor je inzulin, dok se mogu koristiti i neki analozi inzulina. Vrsta inzulina, doza te vrijeme primjene individualno ovise o koncentracijama hiperglikemije te vremenu javljanja hiperglikemije. Žene koje imaju hiperglikemiju natašte, njima se preporučuje uzimanje srednje dugodjelujućeg inzulina po noći. Preporučena početna doza je 0,2 jedinice po kg (73). Dok se ženama čije se povišenje glukoze javlja sat ili dva nakon obroka preporučuje primjena kratkodjelujućeg inzulina prije svakog obroka (73). Nadalje ako je GDM toliko uznapredovao da se povećanje razina glukoze javlja i natašte i nakon svakog obroka, tada je indicirana primjena srednje dugodjelujućeg inzulina dva puta dnevno uz primjenu kratkodjelujućeg inzulina neposredno prije svakog obroka. U tom slučaju ukupna dnevna doza se kreće između 0,7 do 1,0 jedinica na kg, podijeljena podjednako između obje vrste inzulina (73). Doza inzulina prilagođava se dok se ne postigne normoglikemija, no obično nakon 30. tjedna gestacije je nužno povisiti dozu inzulina (21). Osim inzulina, dopuštena je i primjena inzulinskih analoga brzog djelovanja, aspart i lispro inzulina (73). Dok analozi inzulina dugog djelovanja nisu opsežno proučavani za upotrebu tijekom trudnoće, međutim randomizirano kohortno istraživanje dokazalo je da je inzulin detemir učinkovit i siguran (87).

#### 2.8.5. *INTRAPARTALNA I POSTPARTALNA SKRB*

Izbor dovršenja trudnoće tijekom GDM ovisi individualno o zdravstvenom stanju majke i djeteta. Iako mnogi autori naglašavaju važnost indukcije porođaja prije 40. tjedna gestacije, radi postojanja rizika kasne fetalne smrti i opstetričkih komplikacija (21). U većini slučajeva prednost ima vaginalni porod, no iznad 4500 g procijenjene porođajne mase, ipak veću prednost za dovršenje porođaja ima carski rez (88). Kako je porođaj fiziološki proces, tako je i potreba za samim inzulinom smanjena radi fizičkog napora. Tijekom porođaja preporučeno je praćenje razina glukoze svakih tri sata te valja držati razine glukoze između 4,0 mmol/l te 7,0 mmol/l (89). Ako je indicirano tijekom porođaja može se primijeniti infuzija glukoze kako bi se spriječila ketoza (90). Kardiotokografija i pH metrija najčešće su metode nadzora ploda tijekom intrapartalne skrbi (21). Nakon porođaja, preporuke su da se prate razine glukoze dok je žena u bolnici, jer je moguće da hiperglikemija ostaje prisutna (indicira postojanje manifestnog DM). Tijekom edukacije o dojenju, ženama s GDM treba naglasiti kako dojenje omogućuje održavanje normoglikemije te je ohrabriti i educirati o ostalim dobrobitima samog dojenja (91). Ako je prisutna normoglikemija nakon porođaja, važno je napomenuti ženi da je potrebno napraviti OGTT po završetku puerperija, nakon 6. tjedna od porođaja (21).

## 2.9. PREVENCIJA I RIZIČNI ČIMBENICI

Mnoga istraživanja imaju oprečne rezultate studija kada su u pitanju aktivnosti koje imaju dokazano preventivni učinak na razvoj GDM (92). Dakako da pretilost i povećana tjelesna masa povećavaju rizik od GDM-a te ostalih komorbiditeta poput preeklampsije, duboke venske tromboze, anemije, apneje i opstetričkih komplikacija (93). Uspoređujući način života pretilih žena, sa ženama koje imaju umjerenu tjelesnu masu te njihove načine života, razumno je zaključiti kako zdrava prehrana i tjelovježba mogu prevenirati ili smanjiti rizik za GDM i/ ili ostalih komorbiditeta povezanih s pretilošću. Međutim rezultati brojnih studija su oprečni, što među znanstvenicima budi mnoge sukobe. Randomizirano kohortno istraživanje, koje je provedeno u Finskoj, došlo je do rezultata kako tjelesna aktivnost i zdrava prehrana kod pretilih trudnica smanjuje učestalost GDM-a za 39 % (94). Nasuprot tome, istraživanje u Velikoj Britaniji, koje je objavljeno u Lancetu došlo je do drugačijih rezultata, koja idu u prilog da promjena životnih navika u smislu prehrane i fizičke aktivnosti ne doprinosi smanjenju rizika za razvoj GDM (95). Iako rezultati istraživanja pokazuju nedosljednosti u prevenciji, oni indiciraju na daljnje proučavanje etiologije, a time i same prevencije GDM. Vježbanje, zdrava prehrana, »ulazak« u trudnoću s umjerenom tjelesnom masom, svakako mogu biti od pomoći općem zdravstvenom stanju majke i ploda, to dakako ne osporava nijedno istraživanje.

### 2.9.1. PROMJENA ŽIVOTNOG STILA

U ustaljenim životnim navikama mogu se pronaći uzroci te rizični čimbenici mnogih bolesti svakog čovjeka. Promjene loših životnih navika prije planiranja trudnoće značajno mogu utjecati na samu trudnoću, porod, puerperij te dugotrajno utjecati na zdravstvene rizike majke i djeteta. Stoga je od neizmjerne važnosti zdravstvenih radnika, kako doktora, tako i primalje ili medicinske sestre pokušati motivirati rizične skupine žena poput pretilih žena, žena s policističnim jajnicima, žena s DM, žena s mnogobrojnim metaboličkim bolestima, žena starije životne dobi, žena s opterećenom opstetričkom anamnezom. Edukacijom ih motivirati, kako bi shvatili koju važnost imaju njihovi životni načini na cjelokupni niz budućih stanja, važnosti smanjenja rizika te prevencije. Današnji suvremeni način života omogućava nam dostupnost mnogih korisnih informacija za zdrav način života, od mobilnih aplikacija, preporuka različitih medicinskih organizacija (SZO, IDF...), blogova, video uradaka i sl. Stoga je važno napomenuti ženama u rizičnim skupinama, da njihovo zdravlje i zdravlje djeteta bi trebalo biti dovoljna motivacija da iskoriste dostupne mogućnosti za unaprjeđenje zdravlja.

Fizička aktivnost i ujednačena zdrava prehrana omogućava homeostazu organizma. Kod nas je posebice laka dostupnost mediteranske hrane čije su dobrobiti mnogobrojne. Omjer nutrijenata, ugljikohidrata 50 do 60 %, masti 25 do 30 % te proteina 15 do 20 % čini idealnu dnevnu ukupnu energijsku potrebu. Zeleno lisnato povrće, perad i riba, vlaknasta hrana, voće i orašasti plodovi čine » super hranu «. Također potrebno je obratiti više pozornosti na glikemijski indeks hrane, koja se jede. Utjecaj hrane posebice se odražuje na glikemijske razine. Hrana s visokim glikemijskim indeksom uzrokuje visoke postprandijalne razine glukoze, dok hrana s niskim glikemijskim indeksom može usporiti postprandijalnu glikemijski rast i potrebu za inzulinom. Idealni ukupni dnevni unos kalorija za žene umjerene fizičke aktivnosti se kreće između 1800 i 2000 kcal (96).

### 2.9.2. RIZIČNI ČIMBENICI

Dokazani pogodni čimbenici za razvoj patofiziološkog procesa GDM čine široku skupinu te se prema nastanku dijele u urođene i stečene. U većini slučajeva postoje više njih te se isprepliću i povećavaju ukupni rizik za razvoj poremećaja. Jedan od najčešćih rizičnih čimbenika je životna dob. Iako se često javljaju različiti podaci u vezi s kojom se dobi povećava rizik za razvoj GDM, najnovija istraživanja došla su značajno važnog i iznenađujućeg podatka, kako je dob  $\geq 25$ . godine rizični čimbenik za razvoj GDM (98). Tako i »*American Diabetes Association*« (ADA) preporučuje dob iznad 25. godine kao graničnu dob za povećanje rizika GDM i primjenjivanje u kliničkoj praksi. Pretilost i povećana tjelesna masa drugi su važan faktor na koji se u većini slučajeva može djelovati, kako prehranom, tjelesnom aktivnošću, endokrinološkim obradom te liječenjem. Rizični čimbenici na koje se ne može djelovati su svakako obiteljska sklonost poremećajima metabolizma ugljikohidrata, pojavi DM i ostalih metaboličkih bolesti. Također čimbenik koji se predstavlja rizičnim je i tjelesna visina manja od 1,50 m (97). Prema istraživanjima u opstetričkoj anamnezi osobito se treba usredotočiti na prijašnje slučajeve u trudnoći poput preeklampsije, polihidramniona, hipertenzije, ubranog fetalnog rasta i/ili veće porođajne mase, pobačaja, malformacija ploda te perinatalne smrtnosti (97). Sve veći broj studija istražuje povezanost sindroma policističnih jajnika i GDM. Oba poremećaja uzrokuju značajan morbiditet u žena, a prema patofiziologiji povezuje ih sklonost inzulinskoj rezistenciji (99). Također oba endokrinološka poremećaja ne samo da se pojavljuju u žena reproduktivne dobi, već i povećavaju rizik za razvoj DM tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti, što predstavlja sve veći javno zdravstveni problem na koji treba djelovati svim raspoloživim preventivnim aktivnostima.

### 3. ZAKLJUČAK

Malo manje od dvjestotinjak godina je prošlo od prvog pronađenog zapisa o GDM. Iako je došlo do očekivajućih promjena u svim segmentima kako u definiranju poremećaja, dijagnostici, liječenju, definiranju rizičnih čimbenika te otkrivanju kratkoročnih i dugoročnih utjecaja po majku i novorođenče, ostala su brojna pitanja i nedoumice te dovoljno mjesta za buduća istraživanja. Do sada se najviše oprečnih mišljenja i nesuglasica stručnjaka javljalo o samim dijagnostičkim kriterijima (73). No, čini se da će proći još nekoliko godina do postignuća međunarodnog dogovora, jer iako su kroz povijest više puta organizirani kongresi, izostao je jedinstven zajednički dogovor. Prevalencija GDM u svijetu raste, s obzirom na to da je zabilježeno, da je GDM u anamnezi svakog šestog porođaja (4). Kako je HAPO studija došla do značajnih rezultata u istraživanju koje je utemeljeno na dokazima, da i »male razine hiperglikemije«, koje su se do onda smatrale urednima mogu uzrokovati značajni morbiditet majke i ploda, postrožili su se dijagnostički kriteriji u većini zdravstvenih sustava (75). Stoga je razumljivo smatrati da je i to jedan od razloga povećanja broja slučajeva GDM, koji je naravno povoljan radi prevencije mogućih ozbiljnih komplikacija, koje se vežu uz GDM. Dok s druge strane, treba prihvatiti činjenicu, kako je sve veći broj metaboličkih bolesti uzrokovan ponajprije radi današnjeg stila života (21), koji u patofiziologiji ne samo metaboličkih bolesti, već mnogobrojnih bolesti i organskih poremećaja. Mjesta za preventivne aktivnosti poput zdrave prehrane i fizičke aktivnosti, koje se toliko puta spominju, posebice sada kada imamo toliko jednostavnih i lako dostupnih mogućnosti treba biti ne samo radi vlastitog zdravlja žene, već i potomstva. Pretile žene reproduktivne dobi razvijaju mnogobrojne rizike u trudnoći i porodu za razliku od žena s umjerenom tjelesnom masom, stoga bi preventivne aktivnosti prije samog začeća trebale biti prioritet javno zdravstvenih aktivnosti. Zdravstvene organizacije, koje istražuju najčešći endokrinološki poremećaj u trudnoći i koje dogovaraju međunarodne smjernice u budućim sastancima, trebale bi doći do prvog jedinstvenog dogovora usmjerujući se na dobrobiti rezultata istraživanja, koja su utemeljena na dokazima. Izbjegavajući osobna stajališta i konsenzuse stručnjaka, koji imaju drugačije ciljeve (75).

#### 4. LITERATURA

1. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev.* 2016 Jun;37(3):278–316. Dostupno na: <https://doi.org/10.1210/er.2015-1137>.
2. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske. Zdravstvo- 10 vodećih uzroka smrti u žena 2016. U: Ostroški L, ur. *Žene i muškarci u Hrvatskoj 2018*. Zagreb: Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske; 2018. str. 24.
3. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999. 19 str.
4. The International Diabetes Federation. Gestational diabetes (mrežne stranice). Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019 (ažurirano 7. siječnja 2020; citirano: 26 ožujka 2020). Dostupno na: <https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/gdm>.
5. Ferrara A. Increasing Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2007 Jul; 30(2): S141-S146.
6. Agarwal MM. Gestational diabetes mellitus: An update on the current international diagnostic criteria. *World J Diabetes.* 2015 Jun;6(6):782–791.
7. The Editors of Encyclopaedia Britannica. Ebers papyrus (mrežne stranice). Edinburgh (UK): Encyclopædia Britannica, inc; 2019 Aug 1(ažurirano 1. kolovoza 2019; citirano 2. travnja 2020). Dostupno na: <https://www.britannica.com/topic/Ebers-papyrus>.
8. Bennewitz HG. *De Diabete Mellito, gravidatatis symptomate*. 1 izd. Berlin: University of Berlin;1824.
9. Duncan JM. On puerperal diabetes. *Trans Obstet Soc Lond.* 1882, 24: 256.
10. Brocard. *La glycosuria de al groaesser*. These de Paris, 1898.
11. Williams JW. The clinical significance of glycosuria in pregnant women. *Am J Med Sci.* 1909;137(1): 1-26.
12. Lambie CG. Diabetes and pregnancy. *J Obstet Gynecol Br Emp.* 1926; 33: 563-606.



13. Skipper E. Diabetes mellitus in pregnancy: A clinical and analytical study. *QJM*. 1933; 7: 353-80.
14. Miller HC. The effect of the prediabetic state on the survival of the fetus and the birth weight of the newborn infant. *N Engl J Med*. 1945; 233: 376-378.
15. White P: Pregnancy complicating diabetes. *Am J Med*. 1949; 5: 609-616.
16. Wilkerson HLC, Remein QR. Studies of abnormal carbohydrate metabolism in pregnancy. *Diabetes*. 1957; 6: 324-329.
17. Jackson WPU. Present status of prediabetes. *Diabetes*. 1960; 9: 373-378.
18. Mestman JH: Historical notes on diabetes and pregnancy. *Endocrinologist*. 2002; 12: 224-242.
19. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*. 1964; 13: 278-285.
20. World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy (mrežne stranice). Geneva (SWI): World Health Organization; 2013 (ažurirano 2013; citirano 5. travnja 2020.) Dostupno na: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO\\_NMH\\_MND\\_13.2\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf).2013.
21. Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž i sur. *Dijabetes u žena*. 1 izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. 47 str., 203. str., 325.-331 str.
22. Buschur E, Stetson B, Barbour LA. *Diabetes In Pregnancy* (mrežne stranice). Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 (ažurirano 17. siječnja 2018; citirano 7. travnja 2020). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279010/>.
23. Report of a WHO/IDF Consultation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia (mrežne stranice). Geneva (SWI): World Health Organization; 2006 (citirano 7. travnja 2020) Dostupno na: [http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes\\_new.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf).

24. Erjavec K, Poljičanin T, Urelija R, Matijević R. Prevalencija gestacijskog dijabetesa u Hrvatskoj. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo*. 2016 Apr 7;12 (46):10-13.
25. Hunt KJ, Schuller KL. The increasing prevalence of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007 Jun;34(2):173-vii.
26. Hrvatski zavod za Javno zdravstvo. Porodi u zdravstvenim ustanovama. *Hrvatski zdravstveno- statistički ljetopis za 2018. godinu*. 2019 Sep; 275.
27. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M i sur. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel–recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care* 2012;35:526–528.
28. Kim SY, England L, Wilson HG, Bish C, Satten GA, Dietz P. Percentage of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity. *Am J Public Health*. 2010 Jun;100(6):1047-1052.
29. Hrvatski zavod za Javno zdravstvo. Debljina i reprodukcija (mrežne stranice). Zagreb (HR): Hrvatski zavod za Javno zdravstvo; 2017 Oct 10(ažurirano 10. listopada 2017; citirano 10. travnja 2020). Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-promicanje-zdravlja/debljina-i-reprodukcija/>.
30. European Statistical Office. Proportion of overweight and of obese women (mrežne stranice). Luxembourg City (LUX): Eurostat Statistics explained; 2017 Mar 24 (ažurirano 24. ožujka 2017; citirano 10. travnja 2020.). Dostupno na: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Proportion\\_of\\_overweight\\_and\\_of\\_obese\\_women,\\_2014.png#filehistory](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Proportion_of_overweight_and_of_obese_women,_2014.png#filehistory).
31. Catalano PM. The impact of gestational diabetes and maternal obesity on the mother and her offspring. *J Dev Orig Health Dis*. 2010 Aug;1(4):208-215.
32. Jenum AK, Mørkrid K, Sletner L, et al. Impact of ethnicity on gestational diabetes identified with the WHO and the modified International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2012 Feb; 166(2): 317–324.

33. Yuen L, Wong VW. Gestational diabetes mellitus: Challenges for different ethnic groups. *World J Diabetes*. 2015 Jul;6(8):1024-1032.
34. Hedderson M, Ehrlich S, Sridhar S, Darbinian J, Moore S, Ferrara A. Racial/ethnic disparities in the prevalence of gestational diabetes mellitus by BMI. *Diabetes Care*. 2012 Jul;35(7):1492-8.
35. Ferrara A. Increasing Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007 Jul;30(2): S141-S146.
36. Ishak M, Petocz P: Gestational diabetes among Aboriginal Australians: prevalence, time trend, and comparisons with non-Aboriginal Australians. *Ethn Dis*. 2003 Jan;13(1)55–60.
37. Eades CE, Cameron DM, Evans JMM. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Europe: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Jul;129:173-181.
38. Buckley BS, Harreiter J, Damm P, Corcoy R, Chico A, Simmons D i sur. Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. *Diabet Med*. 2012 Jul;29(7):844-54.
39. Herrera E. Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54(1):47-51.
40. Đelmiš J, Desoye G, Ivanišević M. Diabetology of pregnancy. *Front Diabetes*. Karger, 2005; 17(1):18-33.
41. Herrera E. Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. *Endocrine*. 2002 Oct;19(1):43-55.
42. Jones JN, Gercel TC, Taylor DD. Altered cord serum lipid levels associated with small for gestation age infants. *Obstet Gynecol*. 1999;93(4):527-531.
43. Hay WW Jr. Placental-fetal glucose exchange and fetal glucose metabolism. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2006 Jun;117(1):321-340.
44. Dražančić A. Nutritivna i respiracijska funkcija posteljice i rast fetusa. U: Dražančić A,ur. *Porodništvo*. Zagreb: Školska knjiga; 1994. str. 120-133.

45. Đelmiš J. Gestacijski dijabetes. U: Đelmiš J. i suradnici. Dijabetes u trudnoći. Zagreb: Medias; 2002. str. 163–170.
46. Al-Noaemi MC, Shalayel MHF. Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus: The Past, the Present and the Future. U: Miroslav Radenković, ur. Gestational Diabetes. Kharotun: InTech; 2011. str. 92., 96.,97.,98.,100.,101.
47. Service FJ, Nelson RL. Characteristic of glycemic stability. *Diabetes Care*. 1980;3(1):58-63.
48. Brănișteanu DD, Mathieu C. Progesterone in gestational diabetes mellitus guilty or not guilty. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2003 Apr;14(2):54-56.
49. Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, Ropero AB, Quesada I. The role of oestrogens in the adaptation of islets to insulin resistance. *J Physiol*. 2009 Nov; 587(21):5031–5037.
50. Sonagra AD, Biradar SM, Dattatreya K, Murthy D S J. Normal pregnancy- a state of insulin resistance. *J Clin Diagn Res*. 2014 Nov; 8(11): CC01–CC03.
51. Ciaraldi TP, Kettel LM, El-Roeiy A et al. Mechanism of cellular insulin resistance in human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:577.
52. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19(11):3342.
53. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedmanli JE. Cellular Mechanisms for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Jul; 30 (2):S112-S119.
54. Centers for Disease Control and Prevention. Gestational diabetes (mrežne stranice). Atlanta (SAD): Centers for Disease Control and Prevention; 2019 May 30 (ažurirano 13.2.2020; citirano 15. srpnja 2020). Dostupno na: <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/gestational.html>.
55. Shaat N, Groop L. Genetics of gestational diabetes mellitus. *Curr Med Chem*. 2007;14(5):569-583.
56. Kühl C. Insulin Secretion and Insulin Resistance in Pregnancy and GDM: Implications for Diagnosis and Management. *Diabetes*. 1991 Dec;40(2):18-24.

57. Wójcik M, Chmielewska-Kassassir M, Grzywnowicz K, Woźniak L, Cypryk K. The relationship between adipose tissue-derived hormones and gestational diabetes mellitus (GDM). *Endokrynol Pol.* 2014;65(2):134-142.
58. Sudharshana Murthy KA, Bhandiwada A, Chandan SL, Gowda SL, Sindhusree G. Evaluation of Oxidative Stress and Proinflammatory Cytokines in Gestational Diabetes Mellitus and Their Correlation with Pregnancy Outcome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018 Jan;22(1):79-84.
59. Zhu Y, Mendola P, Albert PS, et al. Insulin-Like Growth Factor Axis and Gestational Diabetes Mellitus: A Longitudinal Study in a Multiracial Cohort. *Diabetes.* 2016 Nov;65(11):3495-3504.
60. Bawah AT, Seini MM, Abaka-Yawason A, Alidu H, Nanga S. Leptin, resistin and visfatin as useful predictors of gestational diabetes mellitus. *Lipids Health Dis.* 2019 Dec;18(1):221.
61. Mohammadi T, Paknahad Z. Adiponectin Concentration in Gestational Diabetic Women: a Case-Control Study. *Clin Nutr Res.* 2017;6(4):267-276.
62. Xu J, Zhao YH, Chen YP, Yuan XL, Wang J, Zhu H i sur. Maternal circulating concentrations of tumor necrosis factor-alpha, leptin, and adiponectin in gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *ScientificWorldJournal.* 2014 Aug;2014:926932.
63. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(2):14-20.
64. Đelmiš J, Orešković S i sur. *Fetalna medicina i opstetricija.* 1 izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 404., 411.,414.,415.
65. Mohammadbeigi A, Farhadifar F, Soufi zadeh N, Mohammadsalehi N, Rezaiee M, Aghaei M. Fetal Macrosomia: Risk Factors, Maternal, and Perinatal Outcome. *Annals of Medical and Health Sciences Research.* 2013 Oct; 3(4):546-550.
66. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab.* 2015 Jun;66(2):14-20.
67. ACOG. Macrosomia. *Obstetrics & Gynecology.* 2020 Jan; 135(1):18-35.

68. Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Jul;8(11):639-649.
69. Noctor E, Dunne FP. Type 2 diabetes after gestational diabetes: The influence of changing diagnostic criteria. *World J Diabetes*. 2015 Mar;6(2):234-244.
70. Damm P, Houshmand-Oeregaard A, Kelstrup L, Lauenborg J, Mathiesen ER, Clausen TD. Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark. *Diabetologia*. 2016 Jul;59(7):1396-1399.
71. Chong S, Yu-Mei W, Wang C, Hui-Xia H. Updates in Long-term Maternal and Fetal Adverse Effects of Gestational Diabetes Mellitus. *Maternal-Fetal Medicine*. 2019 Oct; 1(2):91-94.
72. Knopp RH. John B. O'Sullivan: A Pioneer in the Study of Gestational Diabetes. *Diabetes Care* May. 2002 May; 25(5): 943-944.
73. Mirghani Dirar A, Doupis J. Gestational diabetes from A to Z. *World J Diabetes*. 2017 Dec;8(12):489-511.
74. WHO. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy (mrežne stranice). Geneva: World Health Organization; 2013. 2 (ažurirano 15. kolovoza 2013; citirano 12. srpnja 2020.) Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169027/>.
75. Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Jun;202(6):654.e1-654.e6546.
76. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR i sur. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005 Jun;352(24):2477-2486.
77. Landon MB, Spong CY, Thom E i sur. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Oct;361(14):1339-1348.

78. Falavigna M, Schmidt MI, Trujillo J i sur. Effectiveness of gestational diabetes treatment: a systematic review with quality of evidence assessment. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 Dec;98(3):396-405.
79. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med.* 2013 Jul;159(2):123-9.
80. Gunderson PE. Gestational diabetes and nutritional recommendations. *Current Diabetes Reports.* 2004 Nov; 4(5):377-386.
81. Alfadhli EM. Gestational diabetes mellitus. *Saudi Med J.* 2015 Apr;36(4):399-406.
82. Yale University. Gestational Diabetes Treatment Plan (mrežne stranice). New Haven (SAD): Yale Health;
83. Wang C, Yang HX. Diagnosis, prevention and management of gestational diabetes mellitus. *Chronic Dis Transl Med.* 2016 Dec;2(4):199-203.
84. Padayachee C, Coombes JS. Exercise guidelines for gestational diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2015 Jul;6(8):1033-1044.
85. Durnwald C. Gestational diabetes mellitus: Glycemic control and maternal prognosis (mrežne stranice). Waltham ( SAD): UpToDate.; 2020 Jul 7 (ažurirano 7. srpnja 2020; citirano 5. kolovoza 2020). Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/gestational-diabetes-mellitus-glycemic-control-and-maternal-prognosis/print>
86. Balsells M, García-Patterson A, Gich I, Corcoy R. Ultrasound-guided compared to conventional treatment in gestational diabetes leads to improved birthweight but more insulin treatment: systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014 Feb;93(2):144-151.
87. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2012 Oct;35(10):2012-2017.

88. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 60. Pregestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2005 Mar;105(3):675-685.
89. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Nov;98(11):4227-4249. doi:10.1210/jc.2013-2465
90. Jovanovic L. Glucose and insulin requirements during labor and delivery: the case for normoglycemia in pregnancies complicated by diabetes. *Endocr Pract.* 2004 Mar;10(2):40-45.
91. Yasuhi I, Soda T, Yamashita H, et al. The effect of high-intensity breastfeeding on postpartum glucose tolerance in women with recent gestational diabetes. *Int Breastfeed J.* 2017 Jul;12:32.
92. Rönö K, Stach-Lempinen B, Eriksson JG, Pöyhönen-Alho M, Klemetti MM, Roine RP i sur. Prevention of gestational diabetes with a prepregnancy lifestyle intervention - findings from a randomized controlled trial. *Int J Womens Health.* 2018 Aug;10:493-501.
93. McKnight, Jason R., Michael Carey Satterfield, Xilong Li, Haijun Gao, Junjun Wang, Defa Li and Guoyao Wu. "Obesity in pregnancy: problems and potential solutions." *Frontiers in bioscience.* 2011 Jan; 3(2):442-452.
94. Koivusalo SB, Rönö K, Klemetti MM, et al. Gestational Diabetes Mellitus Can Be Prevented by Lifestyle Intervention: The Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL): A Randomized Controlled Trial [published correction appears in *Diabetes Care.* 2017 Jun 14;:]. *Diabetes Care.* 2016 Jan;39(1):24-30.
95. Poston L, Bell R, Croker H, Flynn CA, Godfrey MK, Goff L. Effect of a behavioural intervention in obese pregnant women (the UPBEAT study): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Oct;3(10):767-777.
96. Reader MD. Medical Nutrition Therapy and Lifestyle Interventions. *Diabetes Care.* 2007 Jul; 30(12): S188-S193.



97. Pons RS, Rockett FC, de Almeida Rubin B, Oppermann MLR, Bosa VL. Risk factors for gestational diabetes mellitus in a sample of pregnant women diagnosed with the disease. *Diabetol Metab Syndr*. 2015 Nov;7(1):A80.
98. Lao TT, Ho LF, C.P. Chan B, Leung WC. Maternal Age and Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2006 Apr; 29(4):948-949.
99. Mustaniemi S, Väärasmäki M, Eriksson JG, et al. Polycystic ovary syndrome and risk factors for gestational diabetes. *Endocr Connect*. 2018 Jul;7(7):859-869.

## 5. PRILOZI

### Prilog A: Popis ilustracija

Slika 1. Kretanje rasta prevalencije GDM-a u RH od 2005. do 2018. ....	8
Slika 2. Zastupljenost medijana prevalencije GDM-a u svijetu, 2005.-2015. ....	9
Slika 3. Prevalencija GDM-a u EU .....	10
Slika 4. Transplacentarni prijenos glukoze .....	12
Slika 5. Specifičnosti uključenih organskih sustava u patofiziologiji GDM .....	14
Slika 6. Modificirana Pedersenova hipoteza GDM.....	19

### Prilog B: Popis tablica

Tablica 1. Perinatalni ishod HAPO studije uz primijenjene IADPSG kriterije kod trudnica koje su imale GDM, no nisu bile liječene .....	20
Tablica 2. IADPSG vrijednosti u venskoj plazmi za dijagnozu GDM.....	26
Tablica 3. Najčešće korištene dijagnostičke smjernice GDM .....	26

### Prilog C: Popis kratica

ACOG – Američko udruženje opstetričara i ginekologa (*eng. American College of Obstetricians and Gynecologists*)

ADHD – poremećaj hiperaktivnosti i deficita pažnje ili poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću (*eng. Attention Deficit and Hyperactivity Disorder*)

DM – dijabetes melitus

EU – Europska unija

GDM – gestacijski dijabetes melitus

GH – humani placentni hormon rasta

HAPO – hiperglikemija i štetan ishod trudnoće (*eng. Hyperglycemia And Adverse Pregnancy Outcome*)

HbA1c – glikolizirani hemoglobin

hCS – humani korionski somatomamotropin (*eng. human chorionic somatomammotropin*)

HNF1A- hepatocitni nuklearni faktor

hPL – humani placentarni laktogen (*eng. human placental lactogen*)

IADPSG – Istraživačka skupina međunarodnog udruženja za dijabetes i trudnoću (*eng. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group*)

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

IGF-1 – inzulinu sličnog faktora rasta (*eng. insulin-like growth factor 1*)

IGT – oslabljena ili oštećena tolerancija glukoze (*eng. impaired glucose tolerance*)

ITM – indeks tjelesne mase

NDDG – Nacionalna baza podataka za dijabetes (*eng. National Diabetes Data Group*)

OGTT – oralni test opterećenja glukozom (*eng. Oral Glucose Tolerance Test*)

RH – Republika Hrvatska

SMK – slobodne masne kiseline

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

TNF-a – tumor nekrotizirajućeg faktora alfa (*eng. Tumor necrosis factor- $\alpha$* )

## **6. KRATKI ŽIVOTOPIS PRISTUPNIKA**

Magdalena Branilović rođena je 10. siječnja 1999. godine u Čakovcu. Odrasla i živi u mjestu Vratišinec, u okolici Čakovca, s roditeljima i bratom Davidom. Osnovnoškolsko obrazovanje, od 2005. do 2013. godine završila je u osnovnoj školi dr. Vinka Žganca u Vratišincu kao odličan učenik. U izvannastavnim aktivnostima sudjelovala je u školskom pjevačkom zboru, likovnoj grupi, folklornoj- plesnoj grupi te rukometu. Bila je članicom vatrogasne mladeži Dobrovoljnog vatrogasnog društva te KUD dr. Vinka Žganec Vratišinec. 2013. godine upisala je Srednju Školu Čakovec smjer fizioterapeutske tehničar te je 2017. završila srednjoškolsko obrazovanje s odličnim uspjehom. Tijekom srednjoškolskog obrazovanja stekla je stručno iskustvo u Županijskoj bolnici Čakovec, Specijalnoj bolnici za medicinsku rehabilitaciju Varaždinske Toplice, Domu za starije i nemoćne osobe Čakovec, Depadansa i Dom Novinščak. Sudjelovala je u brojnim izvan nastavnim aktivnostima u sklopu Polumaratona Zrinski te u kampaniji »NowWeMOVE«. Akademske godine 2017./2018. upisala je preddiplomski stručni studij primaljstva Fakulteta zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci.