

# Terapija gestacijskog dijabetesa

---

Kozić Tomičević, Nikolina

Professional thesis / Završni specijalistički

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:730258>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-13**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Nikolina Kožić Tomičević  
TERAPIJA GESTACIJSKOG DIJABETESA  
Specijalistički rad

Zagreb, 2021

Poslijediplomski specijalistički studij Kliničke farmacije

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Srećko Marušić, dr. med

Specijalistički rad obranjen je dana 22. rujna 2021. godine u 13 sati preko on-line platforme MS Teams, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Srećko Marušić, dr. med
2. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca, mag.pharm
3. prof. dr. sc. Roberta Petlevski

Rad ima 49 lista.

## PREDGOVOR

Specijalistički rad prijavljen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Srećka Marušića, dr. med.

Zahvaljujem svome mentoru izv. prof. dr. sc. Srećku Marušiću, dr. med na pomoći i uloženom vremenu pri izradi ovog specijalističkog rada.

Zahvaljujem suprugu, svojim roditeljima i bratu na podršci tijekom studiranja i pisanja rada.

## SAŽETAK

Gestacijski dijabetes je najčešći metabolički poremećaj u trudnoći. Karakterizira ga povišena razina glukoze u krvi trudnica. Prva preporuka za liječenje gestacijskog dijabetesa je dijeta, a prva terapijska opcija inzulin. Cilj liječenja trudnica s gestacijskim dijabetesom je postizanje dobre metaboličke kontrole te posljedično smanjenje komplikacija u trudnoći i negativnog utjecaja hiperglikemije na rast fetusa i budući život majke i djeteta.. Hrvatsko perinatološko društvo prihvatilo je preporuke IADPSG-a i izradilo postupnik za probir i dijagnozu hiperglikemijskih poremećaja u trudnoći. Najučinkovitiji pristup liječenju hiperglikemije tijekom trudnoće uključuje testove probira i rano savjetovanje.

Cilj istraživanja:

Cilj je ovog specijalističkog rada pregled znanstvenih i stručnih radova koji su se bavili temom dijagnoze i liječenja gestacijskog dijabetesa te doprinosa kliničkog farmaceutu u skrbi za tu ciljanu skupinu pacijentica.

Materijali i metode:

Pri izradi i oblikovanju ovog specijalističkog rada napravljen je sustavni retrospektivni pregled znanstvenih i stručnih radova na temu gestacijskog dijabetesa uz korištenje stručne literature, baze podataka PubMed, prema smjernicama IADPSG-a koje je prihvatila i WHO.

Rezultati i diskusija:

Na osnovi dostupne literature u radu je prikazan sustavni pregled recentnih znanstvenih i stručnih radova o istraživanjima vezanih uz gestacijski dijabetes. Prema smjernicama WHO dijagnoza GDM-a postavlja ako je glukoza natašte 5,1 – 6,9 mmol/L i/ili koncentracija glukoze u plazmi sat vremena nakon opterećenja sa 75 g glukoze  $\geq$  10,0 mmol/L, i/ili koncentracija glukoze u plazmi dva sata nakon opterećenja  $\geq$  8,5 mmol/L. Najčešće nastaje u drugom tromjesečju trudnoće zbog inzulinske rezistencije i povećanih potreba fetusa. Razlozi porasta prevalencije gestacijskog dijabetesa jesu povećanje učestalosti glavnih rizičnih čimbenika za razvoj gestacijskog dijabetesa, zatim snižavanje granične vrijednosti glukoze u krvi za dijagnozu gestacijskog dijabetesa prema najnovijim smjernicama te kvalitetnije i pouzdanije popunjavanje podataka u prijave poroda.

Uvođenjem IADPSG kriterija za dijagnozu gestacijskog dijabetesa došlo je i do očekivanog porasta učestalosti GDM-a. Primjenom IADPSG kriterija, ukupna učestalost GDM-a u HAPO

studiji bila je 17,8%. Najznačajniji rizični čimbenici razvoja gestacijskog dijabetesa su starija dob, pretilost trudnice, sjedilački način života, loše prehrambene navike, endokrinopatije, sindrom policističnih jajnika, obiteljska anamneza dijabetesa, prethodni gestacijski dijabetes te uzimanje nekih lijekova u terapiji. Karakteristika dijabetične trudnoće je ubrzan fetalni rast i rađanje makrosomnog djeteta zbog fetalne hiperinzulinemije. Rad doprinosi boljem razumijevanju problematike upravljanja hiperglikemijom u trudnoći, u cilju pružanja kvalitetnije ljekarničke skrbi ovoj skupini pacijentica. Osim inzulina i oralnih antidijabetika koje se koriste u terapiji, cilj je prikazati i najnovija istraživanja o upotrebi dodataka prehrani u liječenju gestacijskog dijabetesa. Prikaza je razlika u primarnim i sekundarnim ishodima, dugoročnim posljedicama, prelasku preko placente, kontroli glikemije i sl. između dozvoljenih inzulina i oralnih antidijabetika. S obzirom na to da su ishodi inzulina bolji od glibenklamida i da ima nižu stopu prijevremenih poroda od metformina, inzulin bi trebao ostati prva opcija liječenja dijabetesa u trudnoći. Manjak vitamina D u ranoj trudnoći može biti povezan s povećanim rizikom za razvoj gestacijskog dijabetesa.

Probiotički dodatak utječe na metabolizam glukoze i debljanje trudnica s GDM-om. Probiotici se slobodno mogu smatrati potencijalnom terapijom za metaboličko upravljanje gestacijskim dijabetesom. Nekoliko studija pokazalo je kako je dodatak mioinozitola pojačava djelovanje endogenog inzulina i da se koristi u svrhu prevencije gestacijskog dijabetesa.

#### Zaključak:

Klinički farmaceuti imaju vitalnu ulogu sve više u multidisciplinarnom zdravstvenom timu i pomoći u liječenju trudnica s gestacijskim dijabetesom, što zbog pretrpanosti zdravstvenog sustava, što zbog kompetencija i daljnjih usavršavanja. Farmaceuti surađuju s pružateljima zdravstvenih usluga kako bi educirali pacijentice i upravljali gestacijskim dijabetesom. Također imaju priliku pridonijeti stručnim mišljenjima o lijekovima u donošenju farmakoterapijskih odluka. Suradujući s kliničarima koji pružaju opstetričku skrb, farmaceuti mogu ponuditi edukaciju o promjenama načina života, samokontroli glukoze u krvi i terapiji lijekovima. Obzirom na veliku ulogu suradljivosti i adherencije pri uzimanju terapije, edukacija o primjeni lijekova za liječenje gestacijskog dijabetesa predstavlja važan segment liječenja. Pri tome je uloga kliničkog farmaceuta neprocjenjiva.

## SUMMARY

Gestational diabetes is the most common metabolic disorder in pregnancy. It is characterized by elevated blood glucose levels in pregnant women. The first recommendation for the treatment of gestational diabetes is diet, and the first therapeutic option is insulin. The goal of the treatment of pregnant women with gestational diabetes is to achieve good metabolic control and consequently reduce complications in pregnancy as well as the negative impact of hyperglycemia on fetal growth and the future life of mother and child. Croatian Perinatalogical Society in pregnancy has accepted the IADPSG recommendations and has come up with a procedure for selection and diagnosis of hyperglycemic disorders during pregnancy. The most effective approach to treating hyperglycemia during pregnancy includes screening tests and early counseling.

### Objectives:

The purpose of this research is to take a look at scientific and professional papers on diagnosis and treatment of gestational diabetes and the contribution of clinical pharmacists in the care of this specific group of patients.

### Materials and methods:

For the purpose of this specialist thesis a systematic and retrospective overview of scientific and professional papers on gestational diabetes has been made, using professional literature and PubMed, also following the IADPSG guidelines accepted by the WHO.

### Results and discussion:

Based on the available literature, the paper presents a systematic review of recent scientific and professional papers on research related to gestational diabetes. According to WHO guidelines, the diagnosis of GDM is made if fasting glucose is 5.1 - 6.9 mmol / L and / or plasma glucose concentration one hour after loading with 75 g glucose  $\geq$  10.0 mmol / L, and / or glucose concentration in plasma two hours after loading  $\geq$  8.5 mmol / L. It most commonly occurs in the second trimester of pregnancy due to insulin resistance and increased fetal needs.

The reasons for the increase in the prevalence of gestational diabetes are the increase in the frequency of major risk factors for the development of gestational diabetes, then the lowering of the blood glucose limit for the diagnosis of gestational diabetes according to the latest guidelines and better and more reliable filling in the data in birth registrations. With the introduction of the IADPSG criteria for the diagnosis of gestational diabetes, there has been an expected increase in the incidence of GDM. Applying the IADPSG criteria, the overall incidence of GDM in the HAPO study was 17.8%. The most significant risk factors for gestational diabetes are old age, obesity, sedentary lifestyle, poor eating habits, endocrinopathies, polycystic ovary syndrome, family history of diabetes, previous gestational diabetes and taking certain prescribed medications. Diabetic pregnancy is characterized by accelerated fetal growth and the birth of a macrosomic child due to fetal hyperinsulinemia. The paper contributes to a better understanding of the issue of hyperglycemia management in pregnancy, in order to provide better pharmacy care to this group of patients. In addition to insulin and oral antidiabetics used in therapy, the goal is to present the latest research on the use of dietary supplements in the treatment of gestational diabetes. The difference in primary and secondary outcomes, long-term consequences, crossing the placenta, glycemic control, etc. between permitted insulins and oral antidiabetics has been presented in this paper. Given that the outcomes of insulin are better than the glibenclamide ones and have a lower rate of preterm birth than metformin, insulin should remain the first treatment option for gestational diabetes. Vitamin D deficiency in early pregnancy may be associated with an increased risk of developing gestational diabetes.

The probiotic supplement affects glucose metabolism and weight gain of pregnant women with GDM. Probiotics can freely be considered a potential therapy for the metabolic management of gestational diabetes. Several studies have shown that the addition of myo-inositol enhances the action of endogenous insulin and that it is used for the purpose of preventing gestational diabetes.

Conclusion:

Clinical pharmacists are increasingly playing a vital role in a multidisciplinary healthcare team and helping to treat pregnant women with gestational diabetes, both because of the overcrowding of the health care system, and because of competencies and further training.

Pharmacists work with healthcare providers to educate patients and manage gestational diabetes. They also have the opportunity to contribute as experts on drugs in making pharmacotherapeutic decisions. By working with clinicians who provide obstetric care,



pharmacists can offer education on lifestyle changes, blood glucose self-monitoring, and drug therapy. Given the great role of cooperation and adherence in taking therapy, education on the use of drugs for the treatment of gestational diabetes is an important segment of treatment. The role of the clinical pharmacist is thereby invaluable.

## SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....	1
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	2
3. MATERIJALI I METODE .....	3
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	4
4.1. POVIJESNI PREGLED .....	4
4.2. DEFINICIJA GESTACIJSKOG DIJABETESA .....	5
4.3. EPIDEMIOLOGIJA I RIZIČNI ČIMBENICI GESTACIJSKOG DIJABETESA .....	6
4.4. OSNOVNE METABOLIČKE PRILAGODBE U TRUDNOĆI .....	7
4.5. FIZIOLOGIJA TRUDNOĆE I METABOLIZAM HRANIVIH TVARI .....	8
4.6. PATOFIZIOLOGIJA GESTACIJSKOG DIJABETESA .....	10
4.7. PERINATALNI MORTALITET I MORBIDITET .....	10
4.8. KONGENITALNE MALFORMACIJE .....	11
4.9. UTJECAJ MAJČINE HIPERGLIKEMIJE NA RAST FETUSA I TIJEK TRUDNOĆE .....	11
4.10. DIJAGNOZA HIPERGLIKEMIJSKIH POREMEĆAJI U TRUDNOĆI .....	12
4.11. LIJEČENJE TRUDNICA S GESTACIJSKIM DIJABETESOM .....	15
4.12. POSLJEDICE GESTACIJSKOG DIJABETESA NA ZDRAVLJE MAJKE .....	27
4.13. POSLJEDICE GESTACIJSKOG DIJABETESA NA ZDRAVLJE DJETETA .....	28
4.14. ULOGA KLINIČKOG FARMACEUTA .....	28
4.15. GESTACIJSKI DIJABETES I MIKROBIOTA .....	29
4.16. GESTACIJSKI DIJABETES I MIOINOZITOL .....	31
4.17. GESTACIJSKI DIJABETES I B12 VITAMIN .....	32
4.18. GESTACIJSKI DIJABETES I PROGESTERON .....	33
5. ZAKLJUČAK .....	34
6. LITERATURA .....	35
7. POPIS KRATICA .....	39

## 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

### Gestacijski dijabetes (GDM)

Gestacijski dijabetes prvi put se javlja ili dijagnosticira u trudnoći i može imati nepovoljan učinak na fetus i ishod trudnoće, kao i na budući život majke i djeteta. Definicija uključuje i ranije neprepoznat dijabetes i poremećenu toleranciju glukoze te stanja kada hiperglikemijski poremećaj perzistira i nakon trudnoće (1, 2). Gestacijski dijabetes je metabolički poremećaj u trudnoći. Najčešće nastaje u drugom tromjesečju trudnoće zbog inzulinske rezistencije i povećanih potreba fetusa. U trudnoći raste potreba za inzulinom, posebice u trećem tromjesečju, što rezultira četverostrukim porastom sekrecije inzulina. Uz već postojeću slabost beta stanica manifestirat će se različiti stupnjevi intolerancije glukoze (3). Prema podacima iz Hrvatsko zdravstveno-statističkog ljetopisa, učestalost gestacijskog dijabetesa u Hrvatskoj se u posljednjih 10 godina povećala 4 puta, s 0.93% 2005. godine na 4.5% 2017. godine. Razlozi porasta prevalencije gestacijskog dijabetesa jesu povećanje učestalosti glavnih rizičnih čimbenika za razvoj gestacijskog dijabetesa, zatim snižavanje granične vrijednosti glukoze u krvi za dijagnozu gestacijskog dijabetesa, prema najnovijim smjernicama te kvalitetnije i pouzdanije popunjavanje podataka u prijave poroda (4). Zato je potrebno već pri prvoj kontroli u trudnoći svim trudnicama ili samo onima s visokim rizikom za dijabetes (ovisno o učestalosti dijabetesa u pojedinim populacijama) izmjeriti glukozu natašte, HbA1c ili slučajni nalaz glukoze. Ako se dijabetes dijagnosticira u trudnoći potrebno je liječiti i pratiti trudnicu kao i za preegzistentni dijabetes. Ako se dijabetes u trudnoći ne dijagnosticira, a koncentracije glukoze su natašte u rasponu  $\geq 5,1$  mmol/L -  $6,9$  mmol/L dijagnosticira se GDM. Ako je natašte  $< 5,1$  mmol/L, potrebno je učiniti između 24. i 28. tjedna trudnoće oGTT sa 75 g glukoze. oGTT sa 75 g glukoze između 24. i 28. tjedna trudnoće provodi se 2-satni oGTT sa 75 g glukoze kod svih trudnica kod kojih nije dijagnosticiran dijabetes u trudnoći ili GDM ranije u trudnoći. Rezultati mogu upućivati na dijabetes u trudnoći, ako je koncentracija glukoze natašte  $\geq 7,0$  mmol/L, GDM ako je jedna ili više vrijednosti veća ili jednaka od graničnih ili na uredan nalaz ako su sve vrijednosti niže od graničnih (5).

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog specijalističkog rada je pregled znanstvenih i stručnih radove koji su se bavili temom dijagnoze i liječenja gestacijskog dijabetesa te doprinosa kliničkog farmaceuta u skrbi za tu ciljanu skupinu pacijentica. Farmaceuti mogu uvelike pomoći u upravljanju, uključujući identifikaciju pacijenta, procjeni, obrazovanju, preporukama i praćenju. Iz svakodnevne ljekarničke prakse svjesni smo koliko često savjetujemo trudnice o dodacima prehrani te je poseban naglasak stavljen na preparate koji mogu pomoći u regulaciji gestacijskog dijabetesa.

### 3. MATERIJALI I METODE

Pri izradi i oblikovanju ovog specijalističkog rada napravljen je sustavni retrospektivni pregled znanstvenih i stručnih radova na temu gestacijskog dijabetesam, uz korištenje stručne literature, baze podataka PubMed, prema smjernicama IADPSG-a koje je prihvatila i WHO.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. POVIJESNI PREGLED

Početak 20. stoljeća Williams je opisao kliničku važnost glikozurije u trudnoći. Razlikovao je prolaznu i stalnu glikozuriju u trudnoći. Prolazna glikozurija se javlja krajem trudnoće, manjeg je kliničkog značenja i zahtijeva daljnje praćenje. Stalna glikozurija javlja se početkom trudnoće, intenzivnija je i lošije utječe na trudnoću te u slučaju dijabetesa perzistira nakon trudnoće (6).

Offergeld 1908. spominje da je od 55 trudnoća sa dijabetesom maternalna smrtnost bila 55%, a preostalih 45% žena je umrlo u tijeku godine dana, dok je smrtnost djece iznosila 66%. Tek otkrićem i uporabom inzulina omogućena je trudnoća u bolesnica s dijabetesom, ali je perinatalni mortalitet pedesetih i šezdesetih godina još uvijek bio oko 20%. Sedamdesetih godina značajno je smanjen, na manje od 10% zahvaljujući upotrebi suvremenih opstetričkih i neonatoloških metoda i liječenja majke i djeteta.

Danas se procjenjuje da je smrtnost oko 1-3% i ne razlikuje se od opće populacije. Loša metabolička kontrola dijabetičkih trudnica združena je s višim perinatalnim mortalitetom i morbiditetom. Smrtnost djece je četrdesetih godina bila je oko 40%, a danas se procjenjuje da je manja od 5% (7).

Priscilla White inaugurirala je hipotezu o nenormalnoj hormonskoj ravnoteži u dijabetičnim trudnoćama i preporučila rutinsko davanje estrogena. Na sreću, to je brzo napušteno (7).

Karlsson i Kjellmer pokazali su ovisnost perinatalne smrtnosti o majčinoj glikemiji (7).

O'Sullivan šezdesetih godina po prvi put spominje pojam „gestacijski dijabetes” te je definirao prve oGTT kriterije za dijagnozu gestacijskog dijabetesa (8).

Pedersen i Molsted-Pedersen su 1965. postavili hipotezu prekomjernog fetalnog rasta zbog transplacentnog prijelaza povišene majčine glukoze koja uzrokuje fetalnu hiperinzulinemiju. U fetusu hiperinzulinemija uzrokuje povećano ulaganje glukoze u stanicu, glukoneogenezu i lipogenezu (7).

Razlog ograničenog uspjeha inzulinske terapije je što su prvi pripravci inzulina bili samo kratkog djelovanja i što su doza i raspored davanja inzulina sve do 1970. godine određivani na temelju jutarnje glikemije i 24-satne glikozurije. Početkom sedamdesetih godina Roversi počinje davanje kratkodjelujućeg inzulina u 4 dnevne doze te postupno povišujući jednu od 4 dnevne doze za po 5 jedinica, sve do pojave hipoglikemije. Pedeset i sedam posto djece rađalo se hipertrofično. Krajem sedamdesetih godina liječenje se temeljilo na 24-satnom profilu

glukoze. Danas se pomoću glukometra može u bilo kojem trenutku izmjeriti glukoza i prilagoditi terapija (7).

Iz svega navedenog vidimo povezanost između nastanka dijabetesa i ranijeg rađanja makrosomne, mrtvorodne i neonatalno umrle djece. Ta retrospektivna povezanost između dijabetesa i ishoda trudnoća kasnije će biti prikazana istraživanjem tolerancije glukoze u trudnoći.

#### 4.2. DEFINICIJA GESTACIJSKOG DIJABETESA

Prema definiciji, gestacijski dijabetes melitus (GDM) je dijabetes koji se prvi put javlja ili dijagnosticira u trudnoći i može imati nepovoljan učinak na fetus i ishod trudnoće, kao i na budući život majke i djeteta. Definicija uključuje i ranije neprepoznat dijabetes i poremećenu toleranciju glukoze (IGT) te stanja kada hiperglikemijski poremećaj perzistira i nakon trudnoće (1, 2).

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji hiperglikemijski poremećaji koji se prvi put dijagnosticiraju u trudnoći klasificiraju se kao gestacijski dijabetes i dijabetes u trudnoći. Dijabetes u trudnoći obuhvaća dijabetes melitus tipa 1 i 2 koji su dijagnosticirani prije ili tijekom trudnoće. Gestacijski dijabetes obuhvaća dijabetes melitus tipa 1 i 2 koji su dijagnosticirani prvi put tijekom trudnoće (2).

*Tablica 1. Razlike između dijabetesa u trudnoći i gestacijskog dijabetesa.*

Dijabetes u trudnoći	Gestacijski dijabetes
-trudnoće s prethodno poznatim dijabetesom melitusom	-hiperglikemija tijekom trudnoće koja ne zadovoljava kriterije za dijabetes melitus
-hiperglikemija dijagnosticirana prvi put u trudnoći koja zadovoljava kriterije WHO za dijabetes melitus izvan trudnoće	-hiperglikemija dijagnosticirana prvi put tijekom trudnoće
-može se dijagnosticirati bilo kad u trudnoći, uključujući i prvo tromjesečje	-može se dijagnosticirati bilo kad u trudnoći, ali najčešće nakon 24. tjedna

Dijagnoza dijabetesa u trudnoći prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije postavlja se ako je glukoza natašte  $\geq 7,0$  mmol/L ili slučajnim nalazom  $\geq 11,1$  mmol/L ili nakon 120 minuta oGTT  $\geq 11,1$  mmol/L uz prisutnost simptoma dijabetesa (2).

Gestacijski dijabetes važan je najčešći metabolički poremećaj u trudnoći. Najčešće nastaje u drugom tromjesečju trudnoće zbog inzulinske rezistencije i povećanih potreba fetusa. U trudnoći raste potreba za inzulinom, posebice u trećem tromjesečju, što rezultira četverostrukim porastom sekrecije inzulina. Uz već postojeću slabost beta stanica manifestirat će se različiti stupnjevi intolerancije glukoze. Zbog toga se dijabetes tipa 1 i tipa 2 pojavljuju prvi puta u trudnoći češće nego bi se očekivalo (3).

#### 4.3. EPIDEMIOLOGIJA I RIZIČNI ČIMBENICI GESTACIJSKOG DIJABETESA

S obzirom na nepostojanje jedinstvenih kriterija u dijagnostici GDM-a, teško je govoriti o točnoj učestalosti gestacijskog dijabetesa, ali smatra se da je gestacijski dijabetes najučestalija komplikacija u trudnoći. Gestacijski dijabetes u Europi pojavljuje se u 2–6% trudnoća (10). U Hrvatskoj imamo mogućnost praćenja pojavnosti gestacijskog dijabetesa na cjelokupnoj trudničkoj populaciji putem podataka iz prijave poroda koji se objavljuju svake godine u Hrvatskom zdravstveno-statističkom ljetopisu (10).

Prema podacima iz Hrvatsko zdravstveno-statističkog ljetopisa, učestalost gestacijskog dijabetesa u Hrvatskoj se u posljednjih 10 godina povećala 4 puta, s 0.93% 2005. godine, na 2.23% 2010., te 4.5% 2017. godine. Razlozi porasta prevalencije gestacijskog dijabetesa jesu povećanje učestalosti glavnih rizičnih čimbenika za razvoj gestacijskog dijabetesa, zatim snižavanje granične vrijednosti glukoze u krvi za dijagnozu gestacijskog dijabetesa prema najnovijim smjernicama te kvalitetnije i pouzdanije popunjavanje podataka u prijave poroda (10).

Uvođenjem IADPSG kriterija za dijagnozu gestacijskog dijabetesa došlo je i do očekivanog porasta učestalosti GDM-a. Primjenom IADPSG kriterija, ukupna učestalost GDM-a u HAPO studiji bila je 17,8% (11).

Najznačajniji rizični čimbenici razvoja gestacijskog dijabetesa su starija dob, pretilost trudnice, sjedilački način života, loše prehrabene navike, endokrinopatije, sindrom policističnih jajnika, obiteljska anamneza dijabetesa, prethodni gestacijski dijabetes te uzimanje nekih lijekova u terapiji. Najčešće se javljaju u kombinaciji, rijetko izolirano. Incidencija izrazito varira po etničkim skupinama i rasama i uglavnom slijedi incidenciju i prevalenciju dijabetesa tipa 2 u općoj populaciji. Azijatkinje, Hispanoamerikanke,



Afroamerikanke imaju veći rizik nastanka gestacijskog dijabetesa u odnosu na pripadnice bijele rase (12).

Žene sa BMI > 30 imaju tri puta češće gestacijski dijabetes nego one čiji je indeks tjelesne mase manji od 20. Povećana težina majke je glavni rizični čimbenik za razvoj gestacijskog dijabetesa (9).

U žena mlađih od 20 godina on je manji od 1%, u onih između 21. i 30. godine manji od 2%, a u onih koje su starije od 30 godina je 8-14%. Pokazalo se da rizik za razvoj gestacijskog dijabetesa raste linearno s godinama ženinog života (9).

Dnevna tjelesna aktivnost u trajanju od najmanje 30 minuta, smanjuje rizik nastanka GDM-a za oko 20%. Tjelesna aktivnost tijekom prvih 20 tjedana trudnoće smanjuje rizik za 48% (14). Rizik za gestacijski dijabetes naročito je visok u žena čije majke imaju dijabetes tipa 2, ako imaju ranije rođeno makrosomno ili mrtvorodeno dijete, prethodni spontani pobačaj, raniji prijevremeni porođaj, glikozuriju u ranoj trudnoći i gestacijski dijabetes u prethodnoj trudnoći. Gestacijski dijabetes u prvom tromjesečju trudnoće može biti uzrok ranog spontanog pobačaja i kongenitalnih anomalija (14).

Također, prevalencija gestacijskog dijabetesa u nekoj populaciji odražava prevalenciju pretilosti i dijabetesa tip 2 u navedenoj populaciji pa stoga populacije s visokom prevalencijom dijabetesa tipa 2 imaju povećan rizik za razvoj gestacijskog dijabetesa među svojim trudnicama. Zbog rastuće prevalencije dijabetesa tipa 2, koja tijekom posljednjih godina poprima razmjere pandemije, razumno je očekivati i porast prevalencije gestacijskog dijabetesa (9).

#### 4.4. OSNOVNE METABOLIČKE PRILAGODBE U TRUDNOĆI

Trudnoća, posebno prvo tromjesečje, anaboličko je stanje kada majka gomila oko 3,5 kg masti i oko 900 g bjelančevina. Tijekom drugog tromjesečja metabolizam postaje kataboličan, iskorištava se rezervna mast i povećava rezistencija na inzulin. Sve te promjene regulira humani placentalni laktogen (hPL) i progesteron, koji mijenjaju osjetljivost na inzulin i iskorištavanje glukoze. U zdravih trudnica u trećem tromjesečju učinkovitost inzulina smanjuje se za 50 - 70%, što je dokaz inzulinske rezistencije. Porastom fetoplacentne jedinice i koncentracije posteljinih hormona povećava se i inzulinska rezistencija. Isti hormoni povećavaju inzulinsku rezistenciju i u ne trudnih žena. Inzulinska rezistencija opisana je 1956. godine. Određuje se potrebnom količinom glukoze koja održava normalnu koncentraciju glukoze u krvi za vrijeme 2 - 3 satnog trajanja infuzije inzulina. Prilagodbu na inzulinsku

rezistenciju u trudnoći objašnjavamo potrebom fetusa za glukozom. U zdravih trudnica nakon obroka povećana je koncentracija glukoze u krvi zbog inzulinske rezistencije, što omogućava veći prelazak glukoze fetusu. Nakon obroka u trudnice su više vrijednosti glukoze, inzulina, slobodnih masnih kiselina i triglicerida. Osiguran je energijski supstrat za fetus, glukoza i za majku, trigliceridi i snižen podražaj za glukoneogenezu, glikogenolizu i ketogenezu. Nakon gladovanja, glukoza se u krvi smanjuje brže i jače nego izvan trudnoće jer ju iskorištavaju placenta i fetus, a kapacitet za glukoneogenezu je manji. Lipolizu jako potiče hPL koji istodobno djeluje ketogenetski i stimulira glukoneogenezu. Nakon 12-satnog gladovanja u trudnoći tijekom noći u krvi je niska glukoza i alanin (iskorištava se za glukoneogenezu), a povišeni ketoni i slobodne masne kiseline. Trudnoća pogoduje acidozi koju valja izbjegavati jer ketoni prelaze u fetus i tamo su potencijalno neurotoksični (15).

#### 4.5. FIZIOLOGIJA TRUDNOĆE I METABOLIZAM HRANIVIH TVARI

U roku od nekoliko tjedana do od začeća novi endokrini organ, posteljica, već je formiran i izlučuje hormone koji utječu na metabolizam svih hranjivih tvari. Te promjene podržavaju rast i razvoj fetusa, zadržavaju homeostazu majke i pripremaju je za laktaciju. Prvo tromjesečje je vrijeme pripreme za zahtjeve brzoga rasta fetusa. Zanimljivo je da je koncentracija triglicerida do termina poroda oko tri puta veća nego u žena koje nisu trudne. Ostali lipidi povisuju se također tijekom trudnoće, ali u manjoj mjeri. Cirkulirajuće koncentracije većine hranjivih tvari smanjuju se do kraja prvih 10 tjedana gestacije i ostaju niže do termina poroda nego vrijednosti u žena koje nisu trudne. Do smanjenja dolazi zbog povećanja volumena plazme. Brza stopa rasta fetusa tijekom druge polovine gestacije diktira promjene u bazalnom metabolizmu te prirastu bjelančevina i minerala. Tijekom 16 tjedna gestacije, klirens inzulina povećava se za oko 50%, a blizu termina poroda je veći je i oko 80% nego u žena koje nisu trudne. Povećanje kalorija u prvom tromjesečju dovest će do povećanja masnog tkiva u majke. Trudnice trebaju uzeti dodatnih 300 kalorija uz ono što su uzimale prije začeća (16).

Zahvaljujući svom položaju, placenta je izložena regulacijskim utjecajima i od strane majke i od strane fetusa. Osnovna funkcija posteljice jest prijenos kisika, glukoze i nekih drugih za fetus esencijalnih tvari. Transport glukoze kroz placentu se odvija u smjeru koncentracijskog gradijenta, mehanizmom poznatim kao olakšana difuzija. Podrazumijeva prijenos molekula glukoze bez potrošnje energije. Posredovan je molekulama glukoznih transportera GLUT1 i GLUT3. Ti su transporteri ovisni o natriju i neovisni o inzulinu. Reguliraju transport fenomenom ograničenja brzine prijenosa koji je određen njihovim kapacitetom. Zato na ukupnu

količinu prenesenih molekula znatno više utječe vrijeme nego vrijednost koncentracijskog gradijenta. Osim toga, značajan regulator količinskog prijenosa glukoze jest potrošak na strani fetusa. U metabolizmu ugljikohidrata sudjeluje više hormona, a to su inzulin, hormon rasta (hGH), glukagon, glukokortikoidi, epinefrin, norepinefrin, tiroksin, kortizol i drugi. Za vrijeme trudnoće dolazi do promjene u koncentraciji tih hormona, a pojavljuju se i novi hormoni poput humanog placentnog laktogena (hPL), korionskog gonadotropina (hCG) i drugih. Fetusu treba oko 11g glukoze/kg tjelesne mase. Jednaku količinu trebaju placenta i maternica (16).

Tolerancija glukoze poboljšava se u ranoj trudnoći zbog utjecaja hCG-a, koji ima proinzulinski utjecaj. Naglim padom vrijednosti hCG-a u početku drugog tromjesečja za otprilike 90% gubi se taj učinak. Nakon dvadesetog tjedna, i dominantno utjecajem antiinzulinskog hormona hPL-a, progresivno se smanjuje tolerancija glukoze. Maksimalno povišenje glukoze nakon oralnog opterećenja kasni za oko 20 minuta u usporedbi s ranom trudnoćom. Lučenje hPL-a je ovisno o veličini posteljice, a inzulinska rezistencija raste sukladno s njim. Na početku trudnoće omjer mase tkiva posteljice i embrija je 7:1 u korist posteljice, a na kraju graviditeta također 7:1 ali u korist ploda. S otprilike 25 tjedana trudnoće prestaje njegov nagli porast u odnosu na veličinu ploda. Od tada nastavlja rasti nešto sporije prateći rast posteljice do kraja trudnoće. Do otprilike 25. tjedna trudnoće fetus luči neaktivne forme inzulina, njegov razvoj i metabolizam su potpuno neovisni o inzulinu, a rast je određen drugim, najviše genetskim čimbenicima (17).

Zbog toga su plodovi do tada uglavnom jednake veličine. Značajne razlike u brzini rasta plodova nastupaju oko 25. tjedna kada fetus počinje lučiti aktivni inzulin, što u temelju mijenja regulaciju metabolizma. Od tada inzulin i njemu slični hormoni, u kontekstu ponude glukoze fetusu, preuzimaju kontrolu metabolizma i daljnjeg rasta. To je razlog zašto se test oralne podnošljivosti glukoze (oGTT) radi između 24. i 28. tjedna trudnoće (18).

U zdravih trudnica glukoza natašte pada na vrijednosti 3,3 do 3,9 mmol/l. Sniženje iznosi 10 do 20% (0,83 mmol/l). Nastaje poboljšanom utilizacijom glukoze te potrebama fetusa, uterusa i placente. Vrijednosti glukoze nakon jela u trudnica se povećavaju na 7,2 do 7,8 mmol/l, što je posljedica antiinzulinskih hormona. Trudnice s gestacijskim dijabetesom (GDM) imaju postprandijalnu glikemiju od 8,3 do 8,9 mmol/l zbog djelovanja placentnih antiinzulinskih hormona, inzulinske rezistencije i zakašnjele sekrecije inzulina na nutritivne stimulanse. Srednja vrijednost glukoze u zdravih trudnica iznosi između 5,0 do 5,6 mmol/l, kao i u negravidnih žena. Niže su vrijednosti natašte i više vrijednosti nakon jela u zdravih trudnica. U trudnica s GDM-om srednja vrijednost glukoze je 5,6 mmol/l i viša (16).

#### 4.6. PATOFIZIOLOGIJA GESTACIJSKOG DIJABETESA

Tolerancija glukoze se tijekom trudnoće pogoršava, što znači da trudnoća ima dijabetogeni utjecaj. Fiziologija toga još nije do kraja poznata. Najvažniji izvor energije za fetus je glukoza, a inzulin je najvažniji hormon za rast. Među mogućim objašnjenjima je smanjenje izlučivanja inzulina, povećana koncentracija proinzulina, razgradnja inzulina, povećanje koncentracije hormona koji imaju antiinzulinski utjecaj, smanjena osjetljivost na inzulin. Ako sekrecija inzulina postane nedovoljna da prevlada inzulinsku rezistenciju, nastaje intolerancije glukoze i gestacijski dijabetes. Patofiziologija gestacijskog dijabetesa uključuje u osnovi inzulinsku rezistenciju, odnosno manjak receptora, hiperglikemiju, hiperinzulinemiju, lošu regulaciju inzulinskih receptora i patofiziološki sličan dijabetesu tipa 2. hCG ima proinzulinski utjecaj prije 20 tjedna trudnoće, a nakon toga djeluju antiinzulinski hormoni. Majčina hiperglikemija dovodi do fetalne hiperglikemije koja stimulira  $\beta$  stanice fetalne gušterače na veću proizvodnju inzulina koja dovodi do hiperplazije i hipertrofije. Placenta kao selektivna barijera ne dopušta prelazak inzulina od fetusa majci, velika se količina majčine glukoze metabolizira u fetusu dovodeći do makrosomije, povećane lipogeneze i kušingoidnog izgleda novorođenčadi (18).

#### 4.7. PERINATALNI MORTALITET I MORBIDITET

Najvažniji čimbenik u sniženju perinatalnog mortaliteta i morbiditeta je spoznaja važnosti dobre metaboličke kontrole dijabetičkih trudnica. Istraživanja su pokazala da će, ako se postignu vrijednosti glukoze niže od 5 mmol/L, perinatalni mortalitet u dijabetičkih trudnica biti isti kao i u općoj populaciji.

Antenatalna i neonatalna skrb, praćenje fetusa kardiokografijom i ultrazvukom, analiza plodne vode radi dokaza fetalne plućne zrelosti i liberalniji stav prema dovršenju porođaja carskim rezom također doprinose manjem perinatalnom mortalitetu. Perinatalni mortalitet je najviši u skupini djece rođene između 29. i 32. tjedna trudnoće, a najniži u skupini djece rođene između 38. i 40. tjedna trudnoće. Nakon 40. tjedna trudnoće dolazi do povećanja perinatalnog mortaliteta, najviše zbog fetalne hipoksije. Hiperglikemični fetus ne tolerira hipoksiju zbog povećane akumulacije mliječne kiseline, što dovodi do teškog oštećenja mozga. Trudnice s dijabetesom tipa 1 imaju visoku učestalost spontanih pobačaja kad je  $HbA1c > 12\%$  u prvom tromjesečju. Učestalost spontanih pobačaja je u korelaciji s metaboličkom kontrolom. Dijabetička ketoacidoza, preeklampsija, pijelonefritis i loša antenatalna skrb znatnu povećavaju perinatalni mortalitet (14).

#### 4.8. KONGENITALNE MALFORMACIJE

Kongenitalne malformacije najčešće nastaju u trudnica u kojih je postojala hiperglikemija tijekom prvog tromjesečja za vrijeme organogeneze. Na eksperimentalnim životinjama je dokazano da hiperglikemija ima teratogeni učinak. Učestalost kongenitalnih malformacija u takvom slučaju doseže 8% i više, što je tri do četiri puta više nego u općoj populaciji. Najčešće malformacije su središnjeg živčanog sustava i kardiovaskularnog sustava. Udio letalnih malformacija iznosi čak 26%. U dijabetičnih trudnica je visok rizik nastanka defekta neuralne cijevi, genitourinarnih, gastrointestinalnih i bubrežnih malformacija (14).

#### 4.9. UTJECAJ MAJČINE HIPERGLIKEMIJE NA RAST FETUSA I TIJEK TRUDNOĆE

Karakteristika dijabetične trudnoće je ubrzan fetalni rast i rađanje makrosomnog djeteta zbog fetalne hiperinzulinemije. Hiperinzulinemija fetusa rezultira hiperplazijom i hipertrofijom svih stanica i tkiva, osim središnjeg živčanog sustava. Porod makrosomnog novorođenčeta (> 4000 g) ili novorođenčeta težeg od 90. centile za dob upućuje na poremećaj metabolizma ugljikohidrata i neadekvatno liječenje. Svako povišenje glukoze od 1 mmol/L udvostručuje nastanak makrosomije. Čimbenici rizika za makrosomiju su dob majke (> 30 godina), prethodno rađanje makrosomnog djeteta, porod  $\geq 5$  žive djece, pretilost majke, prekomjerni prirast tjelesne težine u trudnoći i hiperglikemijski poremećaji u trudnoći.

Unatoč dobroj kontroli glikemije, stopa fetalne makrosomije je visoka i kreće se između 13,2% i 37,5%, dok se u populaciji bez dijabetesa kreće oko 10% (19).

Urogenitalne i respiracijske infekcije, infekcije rane i puerperalni endometritis imaju češće dijabetične trudnice.

Preeklampsija se pojavljuje čak u 20% dijabetičkih trudnica, što je triput češće nego u zdravih trudnica.

U trudnoći češće nastupa pogoršanje hipertenzije.

Dijabetička nefropatija javlja se u oko 5% dijabetičkih trudnica. Dovodi do lošeg perinatalnog ishoda i hipertenzije. Vrlo je mali izbor antihipertenzivnih lijekova. ACE inhibitori su teratogeni i time kontraindicirani u trudnoći. Mogu dovesti do fatalne anurije, zastoja fetalnog rasta i teške novorođenačke hipotenzije. Ako se upotrebljavaju tijekom trudnoće, sigurnijom se smatra primjena koja je ograničena samo na prvo tromjesečje trudnoće. Metildopa je lijek prvog izbora. Blokatori kalcijevih kanala, poput nifedipina, koriste se tijekom trudnoće, ali tek nakon 20. tjedna trudnoće.

Trudnoća završava vaginalnim porodom ili carskim rezom. U prosjeku više žena s gestacijskim dijabetesom završava trudnoću carskim rezom zbog čestih komplikacija poput preeklampsije, kronične fetalne hipoksije, nezrelog cerviksa i slično (14).

Trudnice oboljele od gestacijskog dijabetesa također imaju povećan rizik komplikacija tijekom trudnoće i poroda od kojih su najznačajniji spomenuta makrosomija djeteta, dovršenje trudnoće carskim rezom, distocija ramena, preeklampsija, neonatalna hipoglikemija, hipokalcemija, hiperbilirubinemija, policitemija i fetalna respiratorna insuficijencija. Također, žene koje su u prethodnim trudnoćama imale gestacijski dijabetes imaju povećan rizik za razvoj gestacijskog dijabetesa u narednim trudnoćama, a poznato je i kako žene koje su oboljele od gestacijskog dijabetesa u trudnoći imaju povećan rizik razvoja dijabetesa tipa 2 u budućnosti (9).

Specifični rizici nekontroliranog dijabetesa u trudnoći uključuju spontani pobačaj, anomalije fetusa, preeklampsiju, smrt fetusa, makrosomiju, neonatalnu hipoglikemiju, neonatalnu hiperbilirubinemiju, hipokalcemiju, policitemiju i fetalnu respiratornu insuficijenciju. Novorođenčad majki s gestacijskim dijabetesom su cushigoidnog izgleda, imaju hiperbilirubinemiju, hipoglikemiju. Nakon postavljanja dijagnoze potrebno je učiniti ultrazvučni pregled i ponavljati ih svaka četiri tjedna. Potrebno je odrediti veličinu fetusa i količinu plodne vode. Posljednja tri tjedna trudnoće važno je pratiti stanje fetusa pa se može dogoditi i hospitaliziranja i 24-satni nadzor medicinskog osoblja. Preporuka je induksijska poroda s 38 tjedana trudnoće, svakako najkasnije prije navršenih 40 tjedana trudnoće. Daje se prednost vaginalnom porodu (14).

#### 4.10. DIJAGNOZA HIPERGLIKEMIJSKIH POREMEĆAJI U TRUDNOĆI

U Hrvatskoj se do 2011. godine dijagnoza gestacijskog dijabetesa postavljala prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije iz 1999. godine, a od 2011. godine na snazi su nove smjernice Hrvatskog društva za ginekologiju i opstetriciju prema kojima se dijagnoza gestacijskog dijabetesa postavlja prema najnovijim kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije iz 2013. godine (9).

Smjernice su promijenjene temeljem novih saznanja Istraživačke skupine međunarodnog saveza za dijabetes i trudnoću (IADPSG) i studije o hiperglikemiji i neželjenim ishodima trudnoće (HAPO) koja je pokazala veću učestalost neželjenih ishoda trudnoće kod vrijednosti glukoze u krvi koje su do tada smatrane normalnima. Kriterije IADPSG-a za dijagnozu gestacijskog dijabetesa prihvatili su Svjetska zdravstvena organizacija i Američko udruženje za dijabetes (ADA).

Veliko, multicentrično, dvostruko slijepo HAPO istraživanje pokrenuto je 2000. i trajalo je do 2006. godine. U 25 505 trudnica učinjen je 2-satni OGTT sa 75 g glukoze između 24. i 32. tjedna trudnoće. Nakon svih isključnih kriterija u HAPO studiji praćeno je ukupno 23 316 trudnica. Vrijednosti glukoze u plazmi dobivene oGTT-om natašte, nakon jednog sata i nakon dva sata podijeljene su u 7 skupina. Praćeni su primarni i sekundarni ishodi trudnoća. Primarni ishodi: porođajna težina > 90. centile za gestacijsku dob, primarni carski rez, klinička neonatalna hipoglikemija i koncentracija C-peptida iz umbilikalne krvi > 90. centile (fetalna hiperinzulinemija). Sekundarni ishodi: prijevremeni porod (prije navršenih 37 tjedana gestacije), preeklampsija, distocija fetalnih ramena ili porođajna ozljeda, neonatalna intenzivna skrb, hiperbilirubinemija. Prosječna dob ispitanica bila je 29,2 godina. Prosječne koncentracija glukoze u oGTT-u bile su: natašte 4,5 mmol/L, nakon sat vremena 7,4 mmol/L, nakon dva sata 6,2 mmol/L. Zabilježena je pozitivna korelacija između sve tri navedene vrijednosti glukoze uz statističku značajnost  $p < 0,001$  za sve tri usporedbe. Zabilježeni su: 2 smrtna ishoda majki (jedan zbog plućne embolije, drugi zbog pneumonije), 14 slučajeva eklampsije, 321 velika malformacija novorođenčadi, 130 perinatalnih smrti (89 fetalnih i 41 neonatalna; učestalost 5,6/1000). Rezultati HAPO studije pokazali su kontinuirani linearni porast učestalosti primarnih ishoda u odnosu na porast maternalne glikemije. Najjača pozitivna povezanost maternalne glikemije zabilježena je za koncentracije C-peptida > 90. centile iz umbilikalne krvi i porođajnu težinu > 90. centile za gestacijsku dob. Osim toga, zabilježena je pozitivna povezanost ispitivanih sekundarnih ishoda trudnoća s porastom maternalne glikemije. Najjača pozitivna povezanost s porastom maternalne glikemije zabilježena je za preeklampsiju i porođajne ozljede. Određivanjem glukoze natašte u HAPO studiji otkriveno je 8,3% trudnica s GDM-om. Određivanjem glukoze nakon jednog i dva sata od opterećenja otkriveno je dodatnih 5,7% i 2,1% trudnica s GDM-om. Jednu povišenu vrijednost u oGTT-u imalo je 11,1% trudnica, 3,95% povišene dvije vrijednosti, a samo 1,1% povišene sve tri vrijednosti (glukoza natašte, satna i dvosatna vrijednost). Kada se zbroji postotak ukupno otkrivenih trudnica s gestacijskim dijabetesom (16,1%) i njima pribroje trudnice koje su isključene (1,7 %), ukupna pojavnost GDM-a u HAPO studiji iznosila je 17,8% (20).

Pripadajuće vrijednosti glukoze za dijagnozu dijabetesa u trudnoći i gestacijskog dijabetesa su prikazane u tablici 2.

Tablica 2. Kriteriji za dijagnozu GDM-a i dijabetesa u trudnoći.

	GLUKOZA NATAŠTE u venskoj plazmi	oGTT TEST NAKON 60 MINUTA	oGTT TEST NAKON 120 MINUTA
GESTACIJSKI DIJABETSE	5,1-6,9 mmol/L	≥10.0 mmol/L	8.5-11.0 mmol/L
DIJABETES U TRUDNOĆI	≥7.0 mmol/L	/	≥11.1 mmol/L

oGTT- oralni test opterećenja glukozom

Prema smjernicama dijagnoza GDM-a postavlja ako je glukoza natašte 5,1 – 6,9 mmol/L i/ili koncentracija glukoze u plazmi sat vremena nakon opterećenja sa 75 g glukoze ≥ 10,0 mmol/L, i/ili koncentracija glukoze u plazmi dva sata nakon opterećenja ≥ 8,5 mmol/L. Glukoza natašte < 5,1 mmol/L, uz prisutnost anamnestičkih pokazatelja za dijabetes, indikacija je za oralni test opterećenja glukozom u drugom tromjesečju trudnoće. Tada se dijagnoza GDM-a postavlja ako je glukoza u jednom od mjerenja unutar sljedećih raspona: natašte 5,1 – 6,9 mmol/L ili nakon 60 minuta ≥ 10,0 mmol/L ili nakon 120 minuta 8,5 – 11,0 mmol/L (2).

Dijabetes u trudnoći teži je poremećaj regulacije glukoze u krvi povezan s ozbiljnijim i učestalijim perinatalnim komplikacijama. Dijagnoza se postavlja ako je koncentracija glukoze u plazmi natašte ≥ 7 mmol/L, i/ili HbA1c ≥ 6,5%, i/ili ako je slučajni nalaz koncentracije glukoze ≥ 11,1 mmol/L uz prisutnost simptoma dijabetesa. Slučajni nalaz koncentracije glukoze u plazmi ≥ 11,1 mmol/L treba potvrditi određivanjem glukoze natašte ili određivanjem HbA1c. Zahtijeva temeljitiji i opsežniji nadzor tijekom trudnoće, prepoznavanje ne samo akutnih nego i kroničnih komplikacija povezanih s dijabetesom te dugoročan postpartalni nadzor i liječenje.

Probir za gestacijski dijabetes trebao bi otkriti rizične skupine prema kliničkim rizičnim čimbenicima i biokemijskim nalazima. Hrvatsko perinatološko društvo prihvatilo je preporuke IADPSG-a i izradilo postupnik za probir i dijagnozu hiperglikemijskih poremećaja u trudnoći. Pri prvoj kontroli u trudnoći potrebno je svim trudnicama ili samo onima s visokim rizikom za dijabetes (ovisno o učestalosti dijabetesa u pojedinim populacijama) izmjeriti glukozu natašte, HbA1c ili slučajni nalaz glukoze. Ako se dijabetes dijagnosticira u trudnoći potrebno je liječiti i pratiti trudnicu kao za i preegzistentni dijabetes. Ako se dijabetes u trudnoći ne dijagnosticira, a koncentracije glukoze su natašte u rasponu ≥ 5,1 mmol/L - 6,9 mmol/L dijagnosticira se GDM. Ukoliko je natašte < 5,1 mmol/L, potrebno je učiniti između 24. i 28. tjedna trudnoće



oGTT sa 75 g glukoze. oGTT sa 75 g glukoze između 24. i 28. tjedna trudnoće provodi se 2-satni oGTT sa 75 g glukoze kod svih trudnica kod kojih nije dijagnosticiran dijabetes u trudnoći ili GDM ranije u trudnoći. Rezultati mogu upućivati na dijabetes u trudnoći, ako je koncentracija glukoze natašte  $\geq 7,0$  mmol/L, GDM ako je jedna ili više vrijednosti veća ili jednaka od graničnih ili na uredan nalaz ako su sve vrijednosti niže od graničnih (5).

#### 4.11. LIJEČENJE TRUDNICA S GESTACIJSKIM DIJABETESOM

Prekonceptijska obrada važna je za žene s dijabetesom koje planiraju trudnoću. Važno je dati savjete o prehrani, inzulinskoj terapiji za postizanje normoglikemije neposredno prije trudnoće da bi se smanjila učestalost spontanih pobačaja, kongenitalnih malformacija, rađanja makrosomne djece i neonatalnih komplikacija. Dok se ne postigne HbA1c  $<6\%$  ne preporučuje se trudnoća. Prekonceptijska obrada uključuje obradu kardiovaskularnog i renalnog sustava, pregled očne pozadine, mjerenje krvnog tlaka, određivanje proteina u 24-satnom urinu i klirens kreatinina, obrada funkcije štitnjače, davanje, ako je potrebno, antihipertenzivnog lijeka, mjerenje lipida, HbA1c i dnevnog profila glukoze, ginekološku obradu, uzimanje folne kiseline.

Uzimaju li pacijentice oralne hipoglikemike, prije trudnoće trebaju prijeći na inzulinsku terapiju. Pacijentice koje su uzimale metformin prije trudnoće, mogu nastaviti i s uzimanjem u trudnoći sve dok imaju normoglikemiju, a kod pojave hiperglikemije treba početi s inzulinskom terapijom.

Cilj liječenja je postizanje normoglikemije s neznatnim povišenjem glukoze nakon jela i blagim sniženjem razine glukoze tijekom noći odnosno postići što manju razliku između najviših i najnižih vrijednosti glukoze u krvi majke.

Zbog dijabetogenog djelovanja trudnoće u zdravih trudnica i trudnica sa dijabetesom tipa 1 nastat će inzulinska rezistencija, a u trudnica s dijabetesom tipa 2 i gestacijskim dijabetesom pogoršat će se inzulinska rezistencija.

Dijeta predstavlja osnovno liječenje i njome oko 10-15% trudnica dobru kontrolu. Trudnoća ne bi smjela biti vrijeme za mršavljenje, kao ni za prekomjerno dobivanje na tjelesnoj masi. Trudnice koje miruju ne trebaju više od 1800 kcal na dan, a one koje rade trebaju oko 2100 kcal na dan. Preporučan energijski unos može se još preciznije izraziti. Iznosi 30-35 kcal/kg idealne tjelesne težine podijeljen u pet ili šest obroka. Pretile žene bi trebale biti na smanjenoj kalorijskoj prehrani sve dok ne počnu gubiti na težini ili se ne pojavi ketonurija.

U određivanju odgovarajućeg prehranbenog unosa za žene s GDM-om, provedeno je nekoliko studija s ciljem usporedbe različite vrste prehrane. Ograničeni unos kalorija često se preporučuje pretilim ženama s GDM-om. Ovaj pristup pokazao se štetnim u studijama u kojima je smanjen ukupan kalorijski unos od 2400 kcal / dan do 1200 kcal / dan i rezultiralo je značajnim ketozama kod pretilih žena s GDM u usporedbi s kontrolom skupinom. S druge strane, kalorijski unos > 25 kcal / kg dnevno spriječio bi i ketozu i prekomjerni rast fetusa kod pretilih žena. Iz tog razloga ACOG (*Američko udruženje porodničara i ginekologa*) preporučuje smanjenje kalorijskog unosa na približno 24 kcal / kg po danu za trudnice koje imaju > 120% normalnog BMI. ACOG je također definirao kalorijske potrebe, sastav i distribuciju tijekom dana. Preporučuje se unositi složene ugljikohidrate s visokim postotkom vlakana 40% -50%, proteine 20%, nezasićene masti 30% -40%. Kalorijska raspodjela otpada na doručak 10% -20%, ručak 20% -30%, večeru 30% -40%, međuobroke do 30%. Medicinski institut (IOM) u SAD-u i preporučio je prirast težine tijekom trudnoće od 12,5-18 kg za BMI <19,8; 11,5-16 kg za BMI 19,8-26,0 te 7-11,5 kg za prekomjernu težinu tj. BMI 26,0-29,0 i najviše 7 kg za pretile žene, BMI  $\geq$  29,0.

U Hrvatskoj se standardno primjenjuje ADA (*American Dietetic Association*) sustav izračunavanja potreba za makronutrijentima i energetske unosom. Hrana je tim protokolom raspoređena u šest skupina. Svaka skupina sadržava namirnice istih obilježja što se tiče sastava i energetske vrijednosti. Razlike su jedino u masi namirnice u istoj skupini. Važan je raspored obroka, a najmanji vremenski razmak između obroka iznosi četiri sata. Udio ugljikohidrata u obrocima treba biti ravnomjeran. Važno je smanjiti unos masti, osobito kolesterola. Prehrana se u biti ne razlikuje značajno od prehrane zdravih osoba. Razlike su u količini pojedene namirnice i načinu pripreme obroka. Preporuča se izbjeći prženje, pečenje i pohanje hrane. Preporuča se namirnice pripremati pirjanjem, kuhanjem i pečenjem u foliji ili na roštilju, uvijek uz što manju uporabu masnoća. Dnevni unos hrane dijeli se na tri do šest obroka. Tri obroka imaju oni koji moraju izgubiti na tjelesnoj težini i bolesnici liječeni višekratnim injekcijama inzulina, iako se hrane standardnim ili povećanim energetske unosom hrane. Jednostavni ugljikohidrati se ne preporučaju u prehrani trudnica sa gestacijskim dijabetesom, osim u slučaju hipoglikemije. Preporučaju se složeni UH biljnog podrijetla iz povrća, žitarica, krumpira, mahunarki i sl. Bjelančevine, kao gradivni materijal, preporuča se unositi iz niskokaloričnog mesa, mlijeka i sireva s manjim postotkom masnoće, ribe i jaja. Masti bi trebalo uzimati u malim količinama, osobito one sa zasićenim masnim kiselinama koje se nalaze u svinjskoj masti i maslacu. Vlakna vežu glukozu i produljuju

resorpciju glukoze pa su poželjna u svakodnevnoj prehrani. Vežu na sebe vodu i povećavaju volumen sadržaja debelog crijeva i smanjuju opstipaciju. Alkohol se ne preporuča zbog visoke energetske vrijednosti (22).

Objavljena je jedna studija koje je objasnila utjecaj dijete s niskim glikemijskim indeksom na gestacijski dijabetes. Međutim, rezultati su ostali kontroverzni. Proveden je sustavni pregled i meta-analiza. Uključena su randomizirana kontrolirana ispitivanja koja procjenjuju učinak prehrane s niskim glikemijskim indeksom na gestacijski dijabetes. U meta-analizu je uključeno šest randomiziranih kontroliranih ispitivanja koja su uključivala 532 pacijentice. U usporedbi s kontrolnom skupinom kod gestacijskog dijabetesa utvrđeno je da dijeta s niskim glikemijskim indeksom značajno smanjuje glukozu 2 sata nakon obroka, ali dokazano nema značajnog utjecaja na glukozu u plazmi natašte, HbA1c, porođajnu težinu, makrosomiju i potrebu za inzulinom (23).

Liječenje inzulinom smatra se prvom terapijskom opcijom. Preporučuje se kad je glukoza natašte viša od 6,1 mmol/L ili kada je razina inzulina u plodnoj vodi viša od 20 µU/L ili kada je dokazan ubrzan rast fetusa ili ako je prisutna glikozurija viša od 2,0 mmol/L/24h. Inzulinskom terapijom nestat će majčina postprandijalna hiperglikemija i fetalna hiperglikemija (24).

U Republici Hrvatskoj u 2020. godini registrirani su slijedeći inzulini (25).

Rizik se odnosi na američku FDA (*Food and Drug Administration*) klasifikaciju (kategorije rizika A, B, C, D, X) lijekova u trudnoći s obzirom na mogućnost teratogeneze utemeljene na animalnim studijama i kontroliranim studijama u žena (26).

## A10 PRIPRAVCI ZA LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI

### A10A INZULINI I ANALOZI

#### A10 AB INZULINI I ANALOZI ZA INJ. BRZOG DJELOVANJA

Actrapid-humani inzulin, rizik B

Apidra-glulizin inzulin, rizik C

Fiasp-aspart inzulin, rizik B

Humalog-lispro inzulin kratkog djelovanja, rizik B

Insuman-humani inzulin, rizik B

NovoRapid-aspart inzulin, rizik B

#### A10 AC INZULINI I ANALOZI ZA INJ. SREDNJE DUGOG DJELOVANJA

Homofan

Insulatard

Liprolog-inzulin lispro, rizik B

#### A10 AD INZULINI I ANALOZI ZA INJ. SREDNJE DUGOG DJELOVANJA S BRZIM NASTANOM UČINKA

Humalog Mix-lispro inzulin+lispro inzulin s protaminom

NovoMix-aspart inzulin+aspart inzulin s protaminom

#### A10 AE INZULINI I ANALOZI ZA INJ. DUGOG DJELOVANJA

Abasagar-glargin inzulin, rizik C

Lantus-glargin inzulin, rizik C

Levemir-detemir inzulin, rizik B

Semglee-glargin inzulin, rizik C

Suliqua-glargin inzulin+liksisenatid, rizik C

Toujeo-glargin inzulin, rizik C

Tresiba-inzulin degludek, rizik C

Xultophy- inzulin degludek+ liksisenatid, rizik C

Pacijentice kojima je dijagnosticiran dijabetes u trudnoći i koje uzimaju glargin (pr. Lantus ®, Toujeo ®) trebaju prijeći na NPH inzulin ili detemir (Levemir ®). Mogu nastaviti sa uzimanjem lispro ili aspart inzulina, brzodjelujućim inzulinskim analogima koji se smatraju sigurnima u trudnoći jer nose rizik B. Oni ne prelaze placentu zbog velike molekularne veličine i imaju izvrstan profil sigurnosti. Brzodjelujući inzulinski analog aspart ima bolju

učinkovitost i njegovom primjenom rjeđe se javlja hipoglikemija u usporedbi s humanim inzulinom. Brzodjelujući inzulinski analog lispro ima bolju postprandijalnu kontrolu glukoze, niže stope hipoglikemije i žutice u novorođenčadi, ali povećanje makrosomije fetusa, u usporedbi s humanim inzulinom.

S obzirom na to da postoji manje podataka o sigurnosti i učinkovitosti, FDA (*Food and Drug Administration*) je klasificirao brzodjelujući inzulinski analog glulizin u kategorija C.

Dostupni podaci ukazuju na opasnost od perinatalnih ili fetalnih komplikacija. Detemir je novi bazalni analog inzulina koji isto ne prelazi posteljicu i FDA ga za sada svrstala u kategoriju B u trudnoći. Njegova sigurnost i učinkovitost vjerojatno su usporediva na humanim inzulinom. Inzulin glargin je još jedan bazalni analog inzulina koji ne prelazi posteljicu u terapijskim dozama. Glargine ima povećan afinitet za IGF-1R i time veći rizik većeg fetalnog rasta i komplikacija. Glargin spada u kategoriju C. Nema dobro kontroliranih kliničkih studija kod trudnica i time je upotreba glargina u gestacijskom dijabetesu ograničena, a i većina studija su mala i retrospektivna.

U pacijentica sa dijabetesom tipa 1 dolazi do povećanja inzulinske osjetljivosti između 10. i 14. tjedna trudnoće. Nakon 15. tjedna potrebno je povećati dozu inzulina s dosta širokim individualnim varijacijama. Doza inzulina u trudnica s dijabetesom tipa 2 određuje se prema vrijednostima glukoze. Pretile trudnice trebaju veću dozu inzulina.

Trudnicama sa gestacijskim dijabetesom kratkodjelujući inzulin prije svakog jela je obično dovoljan. Katkad se daje i srednje dugodjelujući inzulin po noći. hCG hormon koji ima proinzulinsko djelovanje može u rano trudnoći dovesti do hipoglikemije. Učestalost određivanja koncentracije glukoze ovisi o teškoći kontrole glikemije. Dnevno je potrebno četiri do osam određivanja glukoze kod trudnica sa dijabetesom u trudnoći. Trudnice s gestacijskim dijabetesom trebale bi svakodnevno odrediti glukozu dva sata nakon doručka i barem jednom tjedno prije ručka. Samokontrola motivira trudnicu u praćenju glikemije i smanjuje broj dana liječenja u bolnici. Jedanput mjesečno potrebno je odrediti HbA1c. Proveden je sustavni pregled i meta-analizu kako bi se utvrdila točnost glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) u dijagnozi gestacijskog dijabetesa. U istraživanje su bile uključene trudnice bez prethodnog dijabetesa, koje je procjenjivalo učinke HbA1c u usporedbi sa 75 g oGTT (referentni test) za dijagnozu GDM. Ova meta-analiza obuhvaćala je ukupno osam studija i 6406 trudnica, od tih 1044 imalo je GDM. Dijagnostička točnost HbA1c zabilježena je u rasponu od 5,4% (36 mmol / mol) do 6,0% (42 mmol / mol), a površina ispod krivulje (AUC) bila je 0,825 (95% interval pouzdanosti [CI] 0,751-0,899), što ukazuje na dobru razinu ukupne točnosti. Primijećena je visoka heterogenost među studijama koja je posljedica učinka

različitih etničkih pripadnosti, različitih kriteriji za interpretacija oGTT-a i individualna izvedba HbA1c metode. HbA1c predstavlja visoku specifičnost, ali nisku osjetljivost. U pravilu HbA1c treba koristiti zajedno s drugim standardnim dijagnostički testovima i metodama za dijagnozu GDM i ne preporuča se kao jedini dijagnostički parametar zbog velikog broja lažno negativnih rezultata (27).

Primjenu oralnih hipoglikemika kao zamjenu inzulinskoj terapiji, FDA (Food and Drug Administration) još nije odobrila. Ne postoji dovoljno radova koji potvrđuju da su oralni hipoglikemici bezopasni za korištenje tijekom trudnoće i dojenja, kao što je to dokazano za inzulin. Inzulin ne prolazi posteljicu, niti ga nalazimo u majčinom mlijeku, pa time još ostaje terapija izbora kod trudnica s GDM-om.

U Republici Hrvatskoj u 2020. godini registrirani su slijedeći oralni hipoglikemici i kombinacije (25).

#### A 10 B LIJEKOVI ZA SNIŽAVANJE GLUKOZE U KRVI (isključujući inzuline)

##### A10 BA BIGVANIDI

Metformnin, rizik B

##### A10 BB SULFONAMIDI, DERIVATI UREJE

Glibenklamid, rizik B

Gliklazid

Glikvidon

Glimepirid, rizik C

##### A10 BD KOMBINACIJE ORALNIH ANTIDIJABETIKA

##### A 10 BF INHIBITORI ALFA-GLUKOZIDAZE

Akarboza, rizik B

##### A 10 BG TIAZOLIDINDIONI

Pioglitazon

##### A 10 BH INHIBITORI DIPEPTIDIL PEPTIDAZE 4

Sitagliptin  
Vildagliptin  
Saksagliptin  
Linagliptin  
Alogliptin

#### A 10 BJ ANALOZI GLUKAGONU SLIČNOG PEPTIDA 1

Liraglutin  
Dulaglutin  
Semaglutin

#### A 10 BK INHIBITORI SUPRIJENOSNIKA NATRIJA I GLUKOZE 2

Ertugliflozin

#### A 10 BX OSTALI ANTIDIJABETICI

Repaglinid  
Eksenatid  
Dapagliflozin  
Kanagliflozin  
Nateglinid  
Liksisenatid  
Empagliflozin

Metformin i glibenklamid se kao oralni hipoglikemici preporučuju koristiti samo kada trudnica odbija terapiju inzulinom ili ne postoji mogućnost njegove primjene. Indikacija može biti blago povišene vrijednosti GUK-a, a da se trudnica nalazi do 25. tjedna trudnoće. Ukoliko žena od prije trudnoće koristi metformin, opravdano je terapiju nastaviti kroz trudnoću.

Tijekom trudnoće može se povećati klirens metformina što posljedično može zahtijevati veće doze lijeka za isti terapijski učinak u kasnijoj fazi trudnoće (30, 31). Upotreba metformina tijekom trudnoće bila je upitna jer se prenosi preko placente. Ispitivanja su pokazala više razine metformina u fetalnoj cirkulaciji u odnosu na majčinu. Trenutno je metformin klasificiran u kategoriji B za gestacijski dijabetes. Nekoliko ispitivanja su uključivala metformin u terapiji gestacijskog dijabetesa. U istraživanju MiG primarni ishod mjerenja je bio neonatalni morbiditet. Nije bilo značajnih razlika u primarnom ishodu, kontroli glikemije ili ostalim ishodima između metformina i inzulina. Više žena je preferiralo metformin (28).

U dvije meta-analize nalazi se manji dobitak na težini, kraća gestacijska dob i manje hipertenzija u trudnoći upotrebom metformina u usporedbi s inzulinom (28).

Dugoročne posljedice izloženosti metforminu tijekom trudnoće ocijenjeno je nekoliko studija. Rowan i sur. izvijestili su ukupnom postotku masti i masti u trbušnom tijelu u potomstvu u dobi od 7 do 9 godina žena s gestacijskim dijabetesom koje su uzimale metformin ili inzulin tijekom trudnoće. Devetogodišnjaci žena koja su uzimale metformin bili su veći u odnosu na potomke čije su majke uzimale inzulin. Bili su teži i viši, imali su veći opseg ruku i struka. U daljnjem praćenju studije MiG, kod djece u dobi od 2 godine čije su majke liječene metforminom, se pokazalo da njihov ukupni postotak masti, opseg struka nije se razlikovao u odnosu na skupinu djece čije su majke liječene inzulinom. Metformin je rezultirao povoljnom preraspodjelom masti od visceralnog do perifernog tkiva. Majke u skupini liječene metforminom su imale višu razinu triglicerida u kasnoj trudnoći, što može utjecati na djetetovu adipoznost, ali zahtijeva daljnje istraživanje. Dugoročni podaci o sigurnosti iz ove studije su u tijeku (28).

Finsko istraživanje djece od 100 žena s gestacijskim dijabetesom koji su bili randomizirani tijekom trudnoće na metformin ili inzulin nije pokazao značajne razlike između utjecaja na motorički, socijalni ili jezični razvoj u dobi od 18 mjeseci (28).

Cilj još jedne studije bio je usporediti kratkoročne ishode glibenklamida ili metformin u odnosu na inzulin i glibenklamida u odnosu na metformin u sustavnom pregledu randomiziranih kontroliranih ispitivanja. Uključene su studije koje su zadovoljile sljedeće kriterije: (1) RCT; (2) ispitanice su bile žene s GDM koje uzimaju terapiju; (3) usporedili su glibenklamid ili metformin s inzulinom ili metformin u odnosu na glibenklamid; (4) pružaju informacije o ishodu majke ili fetusa; i (5) objavljeni cjeloviti članak.

Među primarnim ishodima u grupi pacijentica koja su uzimale glibenklamida u odnosu na one koje su uzimale inzulin, rađala su se djeca s većom porođajnom težinom (skupna srednja razlika 109 g; 95% interval pouzdanosti [CI], 35,9–181 g), više makrosomije (rizik omjer, 2,62; 95% CI, 1,35-5,08) i više hipoglikemija novorođenčadi (omjer rizika 2,04; 95% CI, 1,30-3,20). U skupini trudnica koje su liječene glibenklamidom, zabilježen je i prosječni neuspjeh liječenja od 6,37%, a dodatni štetni učinci zabilježeni su u 6,3% žena. Međutim, nije bilo značajnih razlika u sekundarnim ishodima.

U primarnim ishodima metformina u usporedbi sa inzulinom, utvrđeno je da je metformin povezan s manjim porastom tjelesne težine majke (srednja razlika, -1,14 kg; 95% CI, -2,22 do -0,06 kg), nižom gestacijskom dobi pri porođaju (srednja razlika, -0,16 tjedana; 95% CI, -0,03



do -0,02 tjedana) i većom stopom prijevremenih poroda (omjer rizika 1,50; 95% CI 1,04-2,16). Prosječan neuspjeh liječenja skupine metformina bio je 33,8%. Sekundarni ishodi otkrili su da je metformin povezan s nižom postprandijalnom glukozom u krvi (srednja razlika, -1,23 kg; 95% CI, -1,72 do -0,73 kg), manje hipertenzija izazvanih trudnoćom (omjer rizika, 0,53; 95% CI, 0,31–0,90) i manje ozbiljnim neonatalnim hipoglikemijama (omjer rizika 0,62; 95% CI 0,42–0,94) (28).

U dvije studije koja su uspoređivala metformin i glibenklamid, metformin je bio povezan s manjim dobitkom težine majke (srednja razlika, -2,06 kg; 95% CI, -3,98 do -0,14 kg), nižom porođajnom težinom (srednja razlika, -209 g; 95% CI, -314 do -104) i manje makrosomija (omjer rizika, 0,33; 95% CI, 0,13-0,81). Neuspjeh liječenja bio je 26,8% u skupini koja je primala metformin u odnosu na 23,5% u skupini koja je primala glibenklamida.

Prema ovoj meta-analizi, metformin je poželjniji u liječenje gestacijskog dijabetesa u odnosu na glibenklamid kod trudnica koje uzimaju oralnu terapiju. Međutim, metformin ima veći neuspjeh u liječenju, povezan je s višim stopama prijevremenih poroda i postavlja pitanja u vezi s dugotrajnom sigurnošću. S obzirom na to da su ishodi inzulina bolji od glibenklamida i da ima nižu stopu prijevremenih poroda od metformina, inzulin bi trebao ostati prva opcija liječenja dijabetesa u trudnoći (28).

Sulfonilureje su učinkovitije za postprandijalne hiperglikemije i njihove koncentracije u plazmi su otprilike 50% niže u trudnica. Nije u potpunosti jasno postoji li značajni placentni prijenos sulfonilureja, što bi moglo dovesti do povećanog rizika od fetalne hipoglikemije i makrosomije zbog povećanog izlučivanja inzulina. Poznato je da druge generacije sulfonilureje prolaze placentu. Taj je prijenos promjenjiv jer je posredovan genetskim razlikama u ekspresiji prijenosnika. Najviše se koristi gliburid i njegova je upotreba potkrijepljena studijama. U Hrvatskoj nije registriran. Gliburid prelazi kroz placentu. Smatra se sigurnim i djelotvornim za liječenje žena s gestacijskim dijabetesom, ali postoje neke zabrinutosti u vezi s većim rizikom od makrosomije, neonatalne hipoglikemije i postotka novorođenčadi s većom porođajnom težinom u usporedbi s inzulinom (14).

U prospektivnom randomiziranom kontroliranom istraživanju uspoređena je učinkovitost i sigurnost gliburida nasuprot metforminu i njihova kombinacija. Pacijentice s gestacijskim dijabetesom u dobi od 13–33 tjedna trudnoće i slabo kontroliranom glikemijom dijeteom primala je ili gliburid ili metformin. Mjerila se stopa neuspješnog liječenja i kontrola glikemije. U skupini s gliburidom neuspješno liječenje je bilo kod 34% trudnice, a u skupini s metforminom kod 29% trudnica. Uspjeh liječenja nakon terapije druge linije tj.

nakon uvođenja oba lijeka, bio je veći u skupini s metforminom nego u skupini s gliburidom (87% naspram 50%;  $p = 0,03$ ). Ova kombinacija lijekova smanjila je potrebu za inzulinom od 32% do 11% ( $p = 0,0002$ ). Srednja dnevna koncentracija glukoze u krvi i ostali opstetrički i neonatalni ishodi (makrosomija, neonatalna hipoglikemija i neravnoteža elektrolita) bili su usporedivi između grupa. Gliburid i metformin pokazali su visoku stopu djelotvornosti s prednošću metformina nad gliburidom kao terapijom prvog izbora. Uporaba hipoglikemijskih lijekova samostalno ili u kombinaciji bila je vrlo učinkovita u postizanju značajnog smanjenja upotrebe inzulina u liječenju gestacijskog dijabetesa. Meta-analiza koja je obuhvaćala trinaest studija u kojima je sudjelovalo 2151 pacijentica zadovoljilo je kriterije za uključivanje. Ispitivala se sigurnost i učinkovitost metformina i gliburida u usporedbi s terapijom inzulinom. Rezultati su pokazali značajno povećanje rizika za rođenje nedonoščadi (RR, 1,51; 95% CI, 1,04-2,19,  $p = 0,03$ ) s metforminom u usporedbi s inzulinom. Međutim, značajno je smanjen rizik od gestacijske hipertenzije (RR, 0,54; 95% CI, 0,31–0,91,  $p = 0,02$ ). Postprandijalna koncentracija glukoze također se značajno smanjila u bolesnika koji su primali metformin (MD, 22,47 mg / dL; 95% CI, 24,00, 20,94,  $p = 0,002$ ). Nije bilo značajna razlika između dviju skupina za preostale ishode. Znatno su povećani rizici od makrosomija (RR, 2,34; 95% CI, 1,18–4,63,  $p = 0,03$ ) i neonatalne hipoglikemije (RR, 2,06; 95% CI, 1,27–3,34,  $p = 0,005$ ) u skupini koja je uzimala gliburid u usporedbi s inzulinom, dok rezultati za ostale analizirane ishode ostaju neznatni. Dostupni dokazi upućuju na povoljne učinke metformina u liječenju bolesnica s gestacijskim dijabetesom. Izgleda da je metformin učinkovitija alternativa inzulinu i bolji izbor od gliburida, posebno kod osoba s blagim oblikom bolesti (24).

Ispitana je akarboza, inhibitor alfa-glukozidaze u trudnoći. Njezina upotreba tri puta dnevno prije jela dovela je do normalizacije postprandijalne glukoze i smanjene komplikacije pri rođenju (24).

Što se tiče inkretina, podaci o fetalnom životu su rijetki.

Glukagonu sličan peptid 1 (GLP-1) i inzulinotropini polipeptid ovisan o glukozi (GIP) imaju ulogu u metabolizmu majke te težini i rastu fetusa. Ovi hormoni tijekom trudnoće mogli bi biti upleteni u kompenzacijske mehanizme za prirasta glikemije i inzulinske rezistencije. U trudnoći postoji smanjeni GLP-1 odgovor što je više vidljivo kod žena sa gestacijskim dijabetesom i normalizira se nakon poroda. Čini se da na postprandijalnu GIP razinu ne utječe trudnoća (24).

Danas još nema podataka o sigurnom korištenju inhibitora dipeptidil peptidaze 4 i GLP-1

agonista u trudnoći, unatoč njihovim blagotvornim učincima kod bolesnika s dijabetesom i uporaba ovih lijekova se ne može se preporučiti tijekom trudnoće (24).

Nakon poroda prekida se terapija inzulinom uz daljnje praćenje glikemije. oGTT se ponavlja šest tjedana nakon porođaja. Ako je nalaz uredan upućuje se, ako i kada dođe do ponovne trudnoće da se u ranoj fazi test ponovi, te opet u 20.-28. tjednu trudnoće. Ako je nalaz patološki pacijentica se upućuje dijabetologu (14).

U regulaciji gestacijskog dijabetesa važna je edukacija trudnica o samokontroli i redovitoj tjelovježbi. S obzirom da se kontrola bolesti kod liječnika može provoditi povremeno, liječenje preuzima trudnica. Farmaceut, kao najpristupačniji zdravstveni djelatnik, također može biti od velike pomoći. Trudnica mora biti upoznata s osobinama dijabetesa, opasnostima za fetus, mogućim komplikacijama i načinima kako ih spriječiti i liječiti. Samokontrola podrazumijeva određivanje glukoze u krvi pomoću glukometra, planiranje tjednog jelovnika, regulacija tjelesne težine i provođenje tjelesne aktivnosti.

Debljanje tijekom trudnoće izlaže majku većem riziku pretilosti, porodu carskim rezom, smanjenoj stopi dojenja i nepovoljnom sastavu majčinog mlijeka. Kod novorođenčadi je pretjerani prenatalni i/ili postnatalni rast povezan s višim indeksom tjelesne mase. Neka su se istraživanja usredotočila o povezanostima između količine i kvalitete dijetalnog unosa i rizik od razvoja gestacijskog dijabetesa. Normalna tjelesna težina i uravnotežena prehrana, kao i apstinencija od pušenja neovisno smanjuju rizik od gestacijskog dijabetesa. Unos namirnica s nižim glikemijskim indeksom u ranoj trudnoći i smanjenim povećanjem tjelesne težine u trećem tromjesečju bila su povezana sa smanjenim rizikom od nepovoljnih ishoda kod djeteta (24).

U ROLO studiji, nasumično kontroliranom ispitivanju, ispitivana je dijeta s niskim glikemijskim indeksom u trudnoći radi sprečavanja nastanka makrosomije fetusa. Nije bilo značajnih razlika u srednjoj težini novorođenčeta između intervencijske i kontrolne skupine (primarni ishod studije).

Međutim, uvođenje prehrane s niskim glikemijskim indeksom u trudnoći značajno se smanjio prirast gestacijske težine (sekundarni ishod) (24).

LIMIT studija, nasumično kontrolirano ispitivanje, o načinu života, uključujući i dijetu i tjelesna aktivnost kod trudnica s prekomjernom težinom i pretilih trudnica pokazalo je smanjenje makrosomije (24).

Puno je dokaza o upotrebi različitih nutrijenata u liječenju gestacijskog dijabetesa. N-3 dugolančane višestruko nezasićene masne kiseline (LCPUFA) mogu imati povoljne učinke na djelovanje inzulina i poboljšati toleranciju na glukozu. Meta-analiza šest randomiziranih kontroliranih ispitivanja suplementacije LCPUFA u zdravih trudnica pokazala je povoljan utjecaj na rizik za gestacijski dijabetes. Nasumično, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje provedeno je na 60 trudnica s gestacijskim dijabetesom, koje nisu uzimali oralne hipoglikemike, određivalo je učinak omega-3 masnih kiselina i vitamina E na biomarkere oksidativnog stresa, upalu i ishode trudnoća kod žena s gestacijskim dijabetesom. Suplementacija omega-3 masnim kiselinama i vitaminom E za 6 tjedana kod žena s gestacijskim dijabetesom je imala korisne učinke na plazmatski ukupni antioksidativni kapacitet (TAC), malondialdehid (MDA) i dušični oksid (NO) i na učestalost hiperbilirubinemije novorođenčadi. Randomizirana kontrolirana ispitivanja su provedeno radi istraživanja učinka suplementacije vitamina D na homeostazu glukoze i lipidni profil žena s gestacijskim dijabetesom. Meta-analiza je pokazala da dodatak vitamina D može dovesti do poboljšanja inzulinske rezistencije i razine LDL-kolesterola, ali nije utjecalo na razinu glukoze natašte, inzulin, HbA1c, trigliceride i HDL kolesterol. Manjak vitamina D u ranoj trudnoći može biti povezan s povećanim rizikom za razvoj gestacijskog dijabetesa. To je pokazala i studija (24).

Zdravstvena studija medicinskih sestara II (HNS-II) ispitala je povezanost unosa vitamina D s rizikom od gestacijskog dijabetesa u 21 356 trudnoća 15 225 žena tijekom desetogodišnjeg praćenja. Dodatni unos vitamina D tijekom trudnoće bio je značajan, a obrnuto je povezan s rizikom od gestacijskog dijabetesa ( $p = 0,002$ ). U nedavnoj meta-analizi niska razina vitamina D povećala je rizik od gestacijskog dijabetesa. Upotreba vitamina D i kalcija bila je povezana s smanjenjem preeklampsije. Štoviše, u studiji medicinskih sestara II (NHS-II) je prikazano kako nekoliko prehrambenih čimbenika u Sjedinjenim Američkim Državama nose određeni rizik za razvoj bolesti. U ovoj studiji razborit način prehrane je uključivao povećanu konzumaciju voća, zelenog lisnatog povrća, peradi i ribe. Za razliku od „zapadnog načina prehrane” koji je uključivao povećanu potrošnju crvenog meso, prerađenog mesa, rafiniranih proizvoda od žitarica, slatkiša itd. Analizirajući prehrambene obrasce i njihovu povezanost s rizikom od razvoja GDM-a u ispitivanju NHS-II utvrđen je značajan relativni rizik (RR) za razvoj GDM s povećanim unosom zapadnog načina prehrana i smanjenim unosom razborite prehrane. Ostali načini prehrane koji utječu na rizik od GDM uključuju namirnice visokog glikemijskog indeksa i malo prehranih vlakana. Također je utvrđeno da mikroelementi utječu

na toleranciju glukoze. Zhang i suradnici proučavali su učinak askorbinske kiseline koristeći podatke iz prospektivne OMEGA studije. U ovom istraživanju razina askorbinske kiseline kod majki  $\leq 55,9 \mu\text{mol} / \text{L}$  povezana je s 3,1 puta povećanim rizikom za GDM u usporedbi s majčinom razinom  $\geq 74,6 \mu\text{mol} / \text{L}$ . Žene čiji je unos vitamina C bio  $<70 \text{ mg}$  dnevno imaju 1,8 puta povećani rizik za GDM u usporedbi s većim unosom (24).

Nedavna meta-analiza šest studija uspoređivala je razine selena u trudnica sa i bez gestacijskog dijabetesa. Koncentracije selena bile su niže u žena s gestacijskim dijabetesom i u žena koje pokazuju bilo koji stupanj intolerancije glukoze. Još nije jasno je li smanjen serumski razina selena faktor rizika za gestacijski dijabetes i intoleranciju glukoze (24).

#### 4.12. POSLJEDICE GESTACIJSKOG DIJABETESA NA ZDRAVLJE MAJKE

Trudnice s gestacijskim dijabetesom imaju povišeni rizik razvoja pretilosti, arterijske hipertenzije i drugih kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa melitusa ili bilo kojeg stupnja intolerancije glukoze, te u konačnici metaboličkog sindroma. Rizik nastanka metaboličkog sindroma je oko 3 puta veći u žena koje su imale GDM u odnosu na žene s normalnom tolerancijom glukoze u trudnoći (21). Trudnice s gestacijskim dijabetesom imaju 30% veći rizik razvoja dijabetesa tipa 2, u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom, koji iznosi 10% nakon 10 godina od trudnoće. Oko 5-10% žena s gestacijskim dijabetesom dobit će dijabetes tipa 1. Postojanje protutijela na  $\beta$ -stanični autoantigen, dekarboksilazu glutaminske kiseline (GAD), predviđaju nastanak dijabetesa melitusa tipa 1. Pretilost i povećani pro-upalni markeri adiponektin, C-reaktivan protein i TNF- $\alpha$  povezani su s vaskularnom ozljedom. Od najveće važnosti su lipidi poremećaji, LDL može biti povišen, ali može također pokazati i kvalitativne promjene. Male guste čestice LDL povezane su s kardiovaskularnim rizikom, uključujući i u gestacijskom dijabetesom. Debljina karotidne intime medija (CIMT) je neinvazivni marker subkliničke ateroskleroze i surogatski je marker kardiovaskularnih bolesnika.

Povećani CIMT predviđa rizik od kardiovaskularnih bolesti u dijabetesu tipa 2. Smanjenje postprandijalne hiperglikemija u dijabetesu tipa 2 povezana je sa smanjenjem CIMT-a. Oksidativni stres ili glikacija proteina stjenke žila, kao i učvršćivanje arterija povećava CIMT. U trudnoći se CIMT povećava od prvog do trećeg tromjesečja i regresira u postporođajnom razdoblju. U gestacijskom dijabetesu hiperglikemija, pretilost i ukrućivanje arterija zbog dominacije angiotenzina II nad estrogenom u glatkim mišićima karotidne arterije podupiru porast CIMT-a (24).

Ženama koje su imale gestacijski dijabetes važno je savjetovati održavanje tjelesne težine u granici idealne tjelesne težine, motivirati ih na tjelesnu aktivnost kako bi na taj način smanjile rizik za kardiovaskularne bolesti i odgodile oštećenje tolerancije glukoze (13).

#### 4.13. POSLJEDICE GESTACIJSKOG DIJABETESA NA ZDRAVLJE DJETETA

U prvom je tromjesečju hiperglikemija rizični čimbenik za nastanak spomenutih fetalnih malformacija, dok je ona u vrijeme pojačane potrebe za inzulinom rizični čimbenik za rađanje makrosomne djece. Djeca majki sa gestacijskim dijabetesom su u rizičnoj skupni da sami razviju dijabetes tipa 2. Također takva djeca imaju slabiju osjetljivost na inzulin u adolescentnoj dobi u usporedbi vršnjacima čije majke nisu imale hiperglikemiju u trudnoći. Neka ispitivanja navode kako su djeca dijabetičkih majki kasnije u životu debela, imaju češće poremećaje pažnje i motoričke koordinacije (9).

Djeca rođena od majki koje su imale GDM imaju povećani rizik razvoja pretilosti i metaboličkog sindroma već u djetinjstvu i to 2 do 8 puta veći u odnosu na potomke čije su majke imale normalnu toleranciju glukoze u trudnoći (29).

#### 4.14. ULOGA KLINIČKOG FARMACEUTA

Klinički farmaceut svojim znanjem i vještinama može trudnice savjetovati o farmakološkim i nefarmakološkim mjerama. Najučinkovitiji pristup liječenju hiperglikemije tijekom trudnoće uključuje testove probira i rano savjetovanje, koje uključuje preporuke vezane uz zdravu prehranu, prednosti blage umjerene vježbe i važnost održavanja optimalne tjelesne težine tijekom i nakon trudnoće. Stoga je primarni cilj u upravljanju hiperglikemijom u trudnoći smanjiti ove kratkoročne i dugoročne komplikacije kroz zdrav stil života i odgovarajuću edukaciju. Također je važno educirati pacijenta o pravilnoj upotrebi lijekova, samokontroli glukoze u krvi, što učiniti u stanjima hipoglikemije i hiperglikemije, pravilnoj primjeni inzulina, o prilagodbi doze i vremenu uzimanja. Prethodna istraživanja pokazala su da educirane trudnice bolje kontroliraju bolest i da su bolji ishodi trudnoće.

Randomizirana kontrolirana studija iz Jordana iz 2017. proučavala je utjecaj kliničkog farmaceuta na optimizaciju terapije, edukaciju trudnica o gestacijskom dijabetesu, kvaliteti života, komplikacijama, mjerenju glukoze i HbA1c. U eksperimentalnoj grupi bila je 51 trudnica s gestacijskim dijabetesom u 20. - 28. tjednu trudnoće i klinički farmaceut, a u kontrolnoj grupi 34 trudnice. Praćene su 6 tjedana. Eksperimentalna grupa pokazala je bolje znanje o samoj bolesti (3,47% vs. kontrolna 2,03%,  $P < 0,05$ ), manje poroda carskim rezom

(58.8% vs. kontrolna 35.3%,  $P < 0,05$ ), manje hipoglikemija (0% vs. kontrolna 8.8%,  $P < 0,05$ ) i bolje vrijednosti HbA1C(- 0,54% vs kontrolna - 0,08%,  $P = 0,04$ ). Možemo zaključiti da je klinički farmaceut pridonio je boljem poznavanju i kontroli bolesti (30).

#### 4.15. GESTACIJSKI DIJABETES I MIKROBIOTA

Mikrobiota je pojam koji se odnosi na cijelu populaciju mikroorganizama što koloniziraju određeno mjesto i uključuje ne samo bakterije već i druge mikrobe kao što su gljivice, arheje, virusi i protozoe. Procjenjuje se da ima deset puta više bakterijskih stanica od broja ljudskih stanica i da kolektivna crijevna mikroflore sadrži više od 35 000 bakterijskih vrsta. Dugo je već poznata uloga crijevne mikrobiote u održavanju normalne funkcije crijeva, ali sve je više znanstvenih dokaza o njezinu utjecaju na druge organske sustave koji su djelomično ili potpuno povezani s probavom i probavnim organima. Crijevna mikrobiota sudjeluje u metabolizmu lipida proteina, sintezi B i K vitamina, razgradnji polifenola. Odstupanje od normalnog sastava crijevne mikrobiote naziva se disbioza. Postoje brojni dokazi na životinjama kako probiotici pokazuju dobar učinak protiv pretilosti, smanjenju udjela masti, poboljšanju osjetljivosti na inzulin, razvoju metaboličkog sindroma itd.

Povećanje mikrobne raznolikosti u crijevima povezano je s boljom homeostazom glukoze, smanjenjem upale, regulacijom proizvodnje inzulina i iskorištavanjem hranjivih sastojaka iz hrane.

Tijekom trudnoće mikrobiota crijeva prolazi kroz značajne promjene. Od prvog do trećeg tromjesečja, smanjuje se broj vrsta crijevne mikroflore, iako to nije uočeno u svim studijama. Dolazi do povećanja proteobakterija i aktinobakterija phyla i smanjenja korisnih bakterijskih vrsta *Roseburia intestinalis* i *Faecalibacterium prausnitzii*. Ove promjene u mikrobnom sastavu crijeva uzrokuju upalu i koreliraju s povećanjem masnog tkiva, povećanjem glukoze u krvi, rezistencijom na inzulin i povećanjem cirkulirajućeg proupalnog citokina u trudnica. Ovo stanje je opaženo u kasnijim fazama svih zdravih trudnoća za opskrbu hranjivim tvarima za plod u razvoju. Međutim, inzulinska rezistencija u kombinaciji s nemogućnošću izdvajanja dodatnog inzulina potrebnog za održavanje homeostaze glukoze može rezultirati razvojem gestacijskog dijabetes kod majke i makrosomija u djeteta.

Metabolički učinci primjene probiotika u žena s gestacijskim dijabetesom nije poznat, već se istražuje.

Cilj jednog od pregleda bio je istražiti učinak probiotika na razinu glukoze u krvi, rezistenciju na inzulin i razinu LDL-kolesterola u trudnica kojima je dijagnosticiran gestacijski dijabetes. Pretraženo je sedam elektroničkih baza podataka. Tražene su randomizirane kontrolirane studije objavljene u Engleskoj između 2001. i 2017. koje su istraživale metaboličke učinke probiotika u trajanju od 6 do 8 tjedana kod trudnica nakon dijagnoze gestacijskog dijabetesa. Četiri randomizirane kontrolirane studije visoke kvalitete koje uključuju 288 sudionika bile su uključene u pregled. Dodatak probiotika (*Lactobacillus spp.*, i *Bifidobacterium spp.*) nije bio učinkovit u smanjenju razine glukoze u krvi i LDL-kolesterola. Ipak, primijećeno je značajno smanjenje rezistencije na inzulin nakon uzimanja probiotika. Nije bilo statički značajnih razlika u povećanju tjelesne težine i neonatalnim ishodima između ispitivanih i kontrolnih skupina, a nisu zabilježeni ni štetni učinci probiotika. Dodatak probiotika za 6–8 tjedana rezultiralo je značajnim smanjenjem inzulinske rezistencije u trudnica s dijagnosticiranim gestacijskim dijabetesom. Mehanizmi pomoću kojih probiotici mijenjaju homeostazu glukoze nisu u potpunosti razumljivi. Jedan od predloženih mehanizama je proizvodnja kratko lančanih masnih kiselina nastalih kao nusprodukt bakterijske fermentacije prehrambenih vlakana. Kratko lančane masne kiseline djeluju kao energent za stanice crijeva i reguliraju proizvodnju hormona koji utječu na unos i trošenje energije kao leptin i grehlin. Vežanje kratko lančanih masnih kiselina na G-proteina spojen na receptore GPR41 i GPR43 povećava crijevnu ekspresiju peptida YY i glukagonu sličnog peptida-1 koji djeluju na smanjenje apetita usporavanjem crijevnog tranzitnog vremena i povećanjem osjetljivosti na inzulin. Drugi hipotezni mehanizam djelovanja kratko lančanih masnih kiselina uključuje smanjenje probavne propusnosti povećanjem transkripcije *tight junction proteins*, povećavajući proizvodnju glukagonu sličan peptid-2 koji promiče proliferaciju kriptičnih stanica i smanjuje upalu u kolonijama epitelnih stanica povećanjem aktivacije PPAR-gama. Održavanje integriteta crijeva barijera minimizira koncentraciju lipopolisaharida (LPS) u cirkulaciji. LPS je strukturni sastojak gram negativnih staničnih zidova bakterija, koji inducira imunološki stanični odgovor na apsorpciju u krvotok čovjeka, potičući proizvodnju protuupalnih citokina i napad inzulinske rezistencije i hiperglikemiju.

Drugoj studiji bio je cilj procijeniti učinak dodatka probiotika koji sadrži četiri bakterijska soja na indeks metabolizama glukoze i promjenu težine kod žena s novo dijagnosticiranim gestacijskim dijabetesom. 64 trudnice s gestacijskim dijabetesom su uključene su u dvostruko slijepo randomizirane placebo kontrolirano kliničko ispitivanje. Nasumično su im dodijeljeni da primaju ili probiotik ili placebo zajedno s dijetom osam tjedana zaredom.



Ispitan je trend debljanja, zajedno s indeksima metabolizma glukoze.

Rezultati tijekom prvih 6 tjedana studije su pokazali da je trend povećanja kilograma bio sličan među skupinama. Međutim, u posljednja 2 tjedna istraživanja, porast tjelesne težine u probiotičkoj skupini bio je značajno niži nego u placebo skupini. Glukoza u krvi smanjila se i u intervencijskoj (sa 103,7 na 88,4 mg / dl) i u kontrolnoj (od 100,9 do 93,6 mg / dl) skupini značajno, a smanjenje u skupini koja je uzimala probiotik bilo je značajno veće nego u skupini s koja je uzimala placebo ( $p < 0,05$ ). Indeks inzulinske rezistencije u probiotičkoj skupini smanjio se 6,74% u razdoblju ispitivanja ( $p < 0,05$ ). Međutim, u placebo skupini zabilježen je porast indeksa inzulinske rezistencije (6,45%), ali uočena promjena inzulinske rezistencije nije bila statistički značajna. Indeks osjetljivosti na inzulin povećan je u obje grupe. Indeks osjetljivosti na inzulin nakon intervencije u probiotičkoj skupini nije se značajno razlikovao od placeba.

Zaključci: Čini se da probiotički dodatak utječe na metabolizam glukoze i debljanje trudnica s GDM-om (31).

Probiotici se slobodno mogu smatrati potencijalnom terapijom za metaboličko upravljanje gestacijskim dijabetesom. Potrebno je u daljnjim visokokvalitetnim studijama dužeg trajanja odrediti sigurnost, optimalnu dozu i idealan bakterijski sastav probiotika prije njihove rutinske uporabe.

#### 4.16. GESTACIJSKI DIJABETES I MIOINOZITOL

Pomoću PubMeda (siječanj 1966. - veljača 2015.), Cochrane knjižnice (2015. izdanje 2), EMBASE (siječanj 1974. – veljača 2015) i Web of Science (2015. izdanje 2) su pretraživane relevantne studije koju su istraživale utjecaj mioinozitola na gestacijski dijabetes. Rezultati su objavljeni u jednoj meta-analizi. Članke su kritički pregledali dva recenzenta gledajući njihovu podobnost za objavljenu meta-analizu. Samo kontrolirane studije o dodatku mioinozitola u trudnica su odobrene. Potrebne su bile mjere ishoda koje su obično uključivale pojavnost gestacijskog dijabetesa, tjelesnu težinu potomaka, oGTT natašte, nakon jednog sata i dva sata nakon jela i s tim povezane komplikacije. Inozitol fosfoglikan, jedan od unutarstaničnih medijatora inzulinskog puta, korelira s osjetljivošću na inzulin kod šećerne bolesti tipa 2. Pojačano izlučivanje inozitola fosfoglikana iz urina utječe na razinu glukoze u krvi, a javlja se i kod bolesnika s sindrom policističnih jajnika i inzulinske rezistencije. Stoga se nagađa da izlučivanje inozitola fosfoglikana doprinosi inzulinskoj rezistenciji povezanoj sa sindrom policističnih jajnika. Odobrene studije su relevantne za moguću terapijska primjena mioinozitola za prevenciju gestacijskog dijabetesa. Jedna studija sugerirala je da se inzulinska

rezistencija kod gestacijskog dijabetesa mogla poboljšati primjenom mioinozitola, kao i kod sindroma policističnih jajnika. Nekoliko studija pokazalo je kako je dodatak mioinozitola pojačava djelovanje endogenog inzulina i da se koristi u svrhu prevencije gestacijskog dijabetesa. Međutim, uzorci u ovim studijama su bili relativno mali, pa su potrebna daljnja istraživanja o suplementacija mioinozitolom u prevenciji gestacijskog dijabetesa. Cilj ove meta-analize bio je utvrditi povećava li suplementacija mioinozitola djelovanje endogenog inzulina, koji se obično mjeri kod inzulinske rezistencije i iskazuje HOMA indeksom. Ova meta-analiza je pokazala da je prosječna težina rođenja bila značajno niža u skupini koja je primala mioinozitol. Također je pokazala kako je suplementacija mioinozitola smanjila učestalost komplikacija povezanih s gestacijskim dijabetesom, uključujući fetalnu respiratornu insuficijenciju, distociju ramena, novorođenačku hipoglikemiju, makrosomiju, polihidramniju i preuranjeni porod. Međutim, u subanalizi samo razlika u incidenciji neonatalne hipoglikemije bila je statistički značajna. Ova meta-analiza ima određene nedostatke. Sve studije su bile open label tipa. Nisu sve koristile samo mioinozitol, već i metformin i folnu kiselinu. Također je bilo više intervencija poput dijete i dodatka folne kiseline. Također nisu ispitane trudnice svih etničkih skupina. Blagotvorno djelovanje dodataka mioinozitola na gestacijski dijabetes izgleda obećavajuće. Optimalna doza, učestalost doziranja, tip inozitol izomera još uvijek nisu poznati te učinci različitih oblika i različitih doza na gestacijski dijabetes se moraju još istražiti. Vjerojatno će dodatak mioinozitola u budućnosti biti prihvatljiva opcija jer je lako dostupan u cijelom svijetu. Stoga se učinci mioinozitola moraju procijeniti u velikim, višecentričnim, nasumično kontroliranim ispitivanjima, u kojima bi sudjelovali pojedinci iz različitih etničkih skupina (32).

#### 4.17. GESTACIJSKI DIJABETES I B12 VITAMIN

Vitamin B12 je vitamin topiv u vodi koji djeluje na presudnu uloga u metilaciji DNA i metabolizmu stanica. Aktivni koenzim B12 djeluje kao donor metila za proces metilacije DNA i RNA te je također važan za sintezu bjelančevina i lipida. Njegov nedostatak može dovesti do poremećaja sinteze DNA, stanične upale, disfunkcija masnoće s povećanom lipogenezom i razinom homocisteina. Nagađa se da povišene koncentracije homocisteina i promjene u masnom tkivu zbog nedostatka B12 bi mogle dovesti do inzulinske rezistencija i, prema tome, sugerira se da nedostatak B12 može rezultirati netolerancijom glukoze. Postoji nedosljednost oko toga je li nedostatak vitamina B12 također povezan s povećanim rizikom od razvoja gestacijskog dijabetesa. Niske koncentracije vitamina B12 (koncentracija <200 pg/ml) česte su u trudnoći u svim tromjesečjima i mogu utjecati na majčine i djetetove

zdravstvene parametre, poput BMI majke, inzulinsku rezistenciju i lipidni profil. Međutim, postoje sukobljeni podaci u povezanost između nedostatka vitamina B12 i rizika od GDM. Premda nekim studijama postoji povećana učestalost GDM-a u žena s nedostatkom vitamina B12. Cilj ove studije bio je sustavno pregledati i meta-analizirati postojeće dokaze o povezanost između nedostatka B12 i rizika od GDM. Rezultati šest studija (n = 1810 trudnica, 309 slučajeva GDM-a) ispunilo je kriterije prihvatljivosti za kvalitativne i dvije studije za kvantitativnu analizu. U pet studija koje pružaju podatke o koncentraciji vitamina B12 za obje skupine, žene s GDM-om imale su niže razine vitamina B12 u usporedbi sa ženama koje nemaju GDM. Žene s nedostatkom vitamina B12 bile su izložene većem riziku za razvoj GDM-a u usporedbi s onima kojima je vitamin B12 bio dovoljan. Koncentracije folata bile su slične između žena sa GDM i žena koje nemaju GDM. Suprotno tome, koncentracije homocisteina u četiri studije su bile veće u žena sa GDM nego u žena koje nemaju GDM, kao i koncentracije triglicerida u tri studije.

Ova studija ima određena ograničenja. Prvo, zbog nedostatka, bio je relativno mali broj studija uključenih u ovu meta-analizu, što ne dopušta izvući sigurne zaključke. Drugo, dijagnoza GDM bila je postavljen različitim kriterijima. Treće, u studijama koje su uključene u ovaj sustavni pregled, nije bilo navedeno jesu li žene s GDM dobivale metformin, što je moglo modificirati koncentracije B12. Četvrto, spomenute su prehrambene navike sudionica samo u jednoj od studija. Posljednje, ali ne najmanje važno, nije navedeno, osim jedne studije, jesu li žene uzimale neke dodatke prehrani.

Ukratko, ovaj sustavni pregled i meta-analiza pokazuje da trudnice s nedostatkom vitamina B12 imaju gotovo dvostruko veći rizik od razvoja GDM-a, kada se usporede s onima s dovoljnom količinom vitamina B12. Ovo treba uzeti u obzir prilikom izrade prognostičkih modela za otkrivanje GDM-a, posebno u visokorizičnim žene. Daljnja istraživanja su potrebna kako bi se rasvijetlila ova povezanost i kako bi se istražilo može li dodatak B12 prije ili tijekom trudnoće smanjiti ovaj rizik (33).

#### 4.18. GESTACIJSKI DIJABETES I PROGESTERON

Nekoliko članaka implicira da dodatak gestagena tijekom trudnoće, kako bi se smanjio rizik od prijevremenog poroda, može povećati rizik za razvoj gestacijskog dijabetesa. Sveukupno je u meta-analizu uključeno 11 studija i 8085 žena. Metaanaliza je otkrila da su žene koje su dobile 17-alfa hidrokspogesteron kaproat povećao rizik od razvoja gestacijskog dijabetesa (omjer rizika, 1.73, 95% interval pouzdanosti, 1,32-2,28), dok žene koje su primile vaginalni

progesteron imale su smanjeni rizik, iako učinak nije dosegnu statističku značajnost zbog nestabilne procjene intervala pouzdanosti (omjer rizika, 0.82, 95% interval pouzdanosti, 0,50-1,12).

Prerano rođenje (PTB) glavni je čimbenik koji je izravno povezan s neonatalnim smrtnim slučajevima. Nekoliko predloženih načina liječenja za prevenciju PTB-a uključuju cervikalni serklaž, uporabu 17-alfa hidrokspogesteron kaproata i vaginalnog progesterona. 17-alfa hidrokspogesteron kaproat nema učinak na miometrijska aktivnost i sugerira se u žene s anamnezom prijevremenog poroda koje nemaju kratku cervikalnu duljinu. S druge strane, vaginalni progesteron čini se da štiti od cervikalnog skraćivanja, a može i spriječiti cervikalno sazrijevanje. Nedavna meta-analiza je pokazala da je vaginalni progesteron jedina intervencija koja dosljedno smanjuje rizik od PTB-a, iako i nedavna istraživanja ukazuju na to da ova intervencija možda i neće biti dovoljna u izuzetno skraćenom cerviksu (duljina vrata maternice <15 mm). U jednom istraživanju na eksperimentalnim životinjama kojima je inaktiviran gen za progesteron su pokazali bolju regulaciju glukoze, koja se pripisivala proliferaciji beta-stanica. To je dovelo do hipoteze da progesteron može biti uzročni čimbenik GDM-a. Rezultati ove meta-analize sugeriraju da liječenje sa 17-alfa hidrokspogesteronom udvostručuje rizik od razvoj GDM-a. Ovaj rezultat je odgovarajuće snage i može se koristiti kao smjernica u kliničkoj praksi. S druge strane, dokazi da vaginalni progesterona smanjuje rizik za razvoj gestacijskog dijabetesa nisu dovoljno čvrsti jer broj uključenih studija i upisanih pacijentica nisu dosegli potrebnu veličinu uzorka. Nekoliko čimbenika može utjecati na povezanost liječenja 17-alfa hidrokspogesteronom i rizika za razvoja GDM-a, uključujući pretilost majki, prekomjerno debljanje tijekom trudnoće, obiteljsku anamnezu dijabetesa, povijest sindroma policističnih jajnika itd. Kod takvih žena treba uzeti u obzir omjer rizika i koristi prilikom odabira terapije (34).

## 5. ZAKLJUČAK

Postojanje kvalitetnih epidemioloških podataka o prevalenciji gestacijskog dijabetesa jedan je od nužnih koraka za praćenje same bolesti i za planiranje dijagnostičkih i terapijski intervencija u populaciji.

Dijeta predstavlja osnovno liječenje, a prva terapijska opcije je inzulin koji ne prelazi posteljicu. Od oralnih hipoglikemika najčešće se koristi metformin i glibenklamid. Cilj liječenja je postizanje normoglikemije s neznatnim povišenjem glukoze nakon jela i blagim sniženjem razine glukoze tijekom noći. Dobrom metaboličkom kontrolom postiže se normalan rast fetusa bez komplikacija trudnoće i novorođenčadi. Karakteristika dijabetične trudnoće je ubrzan fetalni rast i rađanje makrosomnog djeteta zbog fetalne hiperinzulinemije. Tijekom i prije trudnoće kod žena sa visokim rizikom potrebno je pratiti prirast težine, savjetovati vježbanje, samokontrolu glukoze u krvi i farmakološku terapiju, ako je potrebno. Žene koje su u prethodnim trudnoćama imale gestacijski dijabetes imaju povećan rizik za razvoj gestacijskog dijabetesa u narednim trudnoćama, a poznato je i kako žene koje su oboljele od gestacijskog dijabetesa u trudnoći imaju povećan rizik razvoja dijabetesa tipa 2 u budućnosti. Djeca majki sa gestacijskim dijabetesom u kasnijoj dobi mogu imati veći rizik za razvoj dijabetesa tipa 2, slabiju osjetljivost na inzulin, poremećaj pažnje te veći rizik za razvoj pretilosti i metaboličkog sindroma.

Mikroelementi utječu na toleranciju glukoze. Manjak vitamina D, C i B<sub>12</sub> te selena u trudnoći može biti povezan s povećanim rizikom za razvoj gestacijskog dijabetesa.

Probiotici se slobodno mogu smatrati potencijalnom terapijom za metaboličko upravljanje gestacijskim dijabetesom jer se pokazalo da smanjenju rezistenciju na inzulin.

Blagotvorno djelovanje dodataka mioinozitola na gestacijski dijabetes izgleda obećavajuće jer mioinozitol pojačava djelovanje endogenog inzulina te smanjuje inzulinsku rezistenciju.

## 6. LITERATURA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35:64–71.
2. World Health Organisation. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy 2013. Dostupno na:  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO\\_NMH\\_MND\\_13.2\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf?ua=1).  
Pristupljeno 26. studenog 2018.
3. Pavlić-Renar I. Epidemiologija i genetika šećerne bolesti u trudnoći. U: Djelmiš J, Ivanišević M. ur., *Dijabetes u trudnoći*. Zagreb: Medias, 2002;19-21.
4. Erjavec K., Poljičanin T., Rodin U. Prevalencija gestacijskog dijabetesa u trudnoći. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo*. 2016; 12(46):11.,10-14
5. Đelmiš J. Skrb o dijabetičnim trudnicama. U: Đelmiš J. i suradnici. ur., *Dijabetes u žena*. Zagreb: Medicinska naklada, 2009;203–210.
6. Williams JW. The clinical significance of glycosuria in pregnant women. *Am J Med Sci* 1909;137:1–26.
7. Dražančić A. Povijesni pregled skrbi za dijabetičku trudnicu. U: Đelmiš J, i suradnici. ur., *Dijabetes u trudnoći*. Zagreb: Medias, 2002;9-17.
8. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278–285.
9. Pavlić-Renar I. Epidemiologija i genetika šećerne bolesti u trudnoći. U: Djelmiš J, i suradnici. ur., *Dijabetes u trudnoći*. Zagreb: Medias, 2002;19-21.
10. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Hrvatski zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2017. <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2017/>, pristupljeno 26. studenog 2018.
11. 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.
12. Berkowitz GS, Lapinski RH, Wein R, Lee D. Race/ethnicity and other risk factors for gestational diabetes. *Am J Epidemiol* 1992;135:965–73.
13. Dempsey JC, Butler CL, Sorensen TK i sur. A case-control study of maternal recreational physical activity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66:203.

14. Đelmiš J. Dijabetes i trudnoća. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J, i suradnici. ur., *Porodništvo*. Zagreb: Medicinska naklada, 2009;365-373.
15. Škrablin S. Fiziološke promjene u tijelu trudnice- prilagodba na trudnoću. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J, i suradnici. ur., *Porodništvo*. Zagreb: Medicinska naklada, 2009;63-67.
16. Ivanišević M. Fiziologija trudnoće i metabolizam hranjivih tvari. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J, i suradnici. ur., *Porodništvo*. Zagreb: Medicinska naklada, 2009;68-74.
17. Jukić S, Dražančić A. Posteljica. U: Dražančić A, i suradnici. ur., *Porodništvo*. Zagreb: Školska knjiga, 1999;77-81.
18. Cararach V, Carmona F . Macrosomia: etiology and pathogenesis. U: Kurjak A, urednik. Textbook of perinatal medicine. London: The Parthenon Publishing Group, 1998;1281–1289.
19. Đelmiš J. Skrb o dijabetičnim trudnicama. U: Đelmiš J. i suradnici. ur., *Dijabetes u žena*. Zagreb: Medicinska naklada, 2009;203–210.
20. Pavić M. Usporedba kriterija Svjetske zdravstvene organizacije i studije "HAPO" u dijagnostici gestacijskoga dijabetesa. Doktorska disertacija. Zagreb: Medicinski fakultet, 2017; 8-10.
21. Verma A, Boney CM, Tucker R, Vohr BR. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3227–35.
22. Horvat B. Prehrana dijabetičnih trudnica. U: Đelmiš J, i suradnici. ur., *Dijabetes u trudnoći*. Zagreb: Medias, 2002;119-27.
23. Jiang X, Shandong Y. Influence of low-glycemic index diet for gestational diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Feb;33(4):687-692.
24. Patti AM, Giglio RV, Pafili K, Rizzo M, Papanas N. Pharmacotherapy for gestational diabetes. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2018; 19(13):1407-1414.
25. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. Zagreb, 2020; 414.
26. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. Zagreb, 2020; 779.
27. B. Renz P, C. Chume F, R.T. Timm J, L. Pimentel A, L. Camargo J. Diagnostic accuracy of glycated hemoglobin for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2019; 57(10):1435-1449.
28. Balsells M, Solà I, Roqué M. Glibenclamide, Metformin, and Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *BMJ* 2015; 350:h102
29. 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;59:1396–9.

30. Batta RA, Kasabri V, Akour A, Hyassat D. Impact of clinical pharmacists intervention on management of hyperglycemia in pregnancy in Jordan. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(1):48-55
31. Bokan M, Hauser G. Debljina i mikrobiota. *Medicus* 2018; 27(1):21-27
32. Zheng X, Liu Z, Zhang Y. Relationship Between Myo-Inositol Supplementary and Gestational Diabetes Mellitus. *Meta-Analysis Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(42):e1604.
33. Kouroglou E, Anagnostis P, Daponte A, Bargiota A. Vitamin B12 insufficiency is associated with increased risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2019; 66(2):149-156.
34. Pergialiotis V, Bellos I, Hatziagelaki E. Progestogens for the prevention of preterm birth and risk of developing gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 221(5):429-436.



Popis oznaka i kratica:

BMI – indeks tjelesne mase (engl. *Body Mass Index*)

GDM – gestacijski dijabetes melitus (engl. *Gestational diabetes mellitus*)

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

HbA1c – glikolizirani hemoglobin (engl. *Glycated haemoglobin*)

hCG – humani korionski gonadotropin (engl. *Human Chorionic Gonadotropin*)

hGH – humani hormon rasta (engl. *Human Growth Hormone*)

IGT- poremećena tolerancija glukoze (engl. *Impaired glucose tolerance*)

hPL – humani placentni laktogen (engl. *Human Placental Lactogen*)

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

oGTT – oralni test opterećenja glukozom (engl. *Oral Glucose Tolerance Test*)

PGH – placentni hormon rasta (engl. *Placental Growth Hormone*)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

ACE inhibitori- inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima ( engl. *angiotensin-converting-enzyme inhibitor*)

GAD- dekarboksilazu glutaminske kiseline (engl. *Glutamic Acid Decarboxylase*)

FDA- Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

ADA- Američka udruga za dijabetes (engl. *American Dietetic Association*)

ACOG- Američko udruženje porodničara i ginekologa (engl. *American College of Obstetricians and Gynecologists*)

IOM- Medicinski institut (engl. *Institute of Medicine*)

RCT- randomizirano kontrolirano ispitivanje (engl. *Randomized controlled trial*)

GLP- glukagonu sličan peptid (engl. *Glucagon-like peptide*)

GIP- inzulinotropini polipeptid ovisan o glukozu (engl. *Glucose-dependent insulinitropic polypeptide*)

CIMT- debljina karotidne intime medija (engl. *Carotid intima media thickness*)