

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Marija Crnković

**VAŽEĆE SMJERNICE ZA DIJAGNOZU
GESTACIJSKOG DIJABETESA – PRIMJENA U PRAKSI**

Specijalistički rad

Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Marija Crnković

**VAŽEĆE SMJERNICE ZA DIJAGNOZU
GESTACIJSKOG DIJABETESA – PRIMJENA U PRAKSI**

Specijalistički rad

Zagreb, 2018.

PSS studij: Medicinska biokemija i laboratorijska medicina

Mentor rada: prof. dr. sc. Dunja Rogić

Specijalistički rad obranjen je dana 09. travnja 2018. u Zagrebu na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr.sc. Roberta Petlevski
Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
2. izv.prof.dr.sc. Dunja Rogić
Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
3. dr.sc. Marijana Vučić Lovrenčić
KB Merkur

Rad ima 43 lista.

Specijalistički rad izrađen je na Zavodu za medicinsku biokemiju i hematologiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Medicinsko-biokemijskom laboratoriju Doma zdravlja Varaždinske županije pod mentorstvom prof. dr. sc. Dunje Rogić.

Iskreno zahvaljujem prof. dr. sc. Dunji Rogić

za svu pomoć pri izradi i pisanju rada te obitelji na podršci, strpljenju i razumijevanju.

SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA

Hipoteze ovog istraživanja jesu: nove smjernice sa strožim kriterijima za prihvatljive razine glikemije i povećan broj mjerenja glukoze u plazmi trudnica prouzrokuju znatan porast pojavnosti GD-a u našoj populaciji, pri čemu se vjerojatnost pojave GD povećava se s dobi trudnica zbog veće vjerojatnosti razvoja inzulinske rezistencije.

Shodno navedenim hipotezama, ciljevi su rada odrediti: pojavnost GD-a u populaciji trudnica Varaždinske županije sukladno važećim smjernicama i utvrditi postoji li korelacija između pojavnosti GD i rastuće životne dobi.

ISPITANICI I METODE

U retrospektivno istraživanje uključene su 522 trudnice upućene u Medicinsko biokemijski laboratorij Doma zdravlja Varaždinske županije na test opterećenja glukozom (OGTT), tijekom razdoblja istraživanja (ožujak – prosinac 2014.). Koncentracije glukoze određivane su na biokemijskom analizatoru Olympus AU 400 (Beckman Coulter, SAD) enzimskim UV testom metodom heksokinaze istog proizvođača. Sukladno važećim smjernicama rezultati su podijeljeni po skupinama – u svakoj vremenskoj točki u postotku je određena prevalencija rezultata koji zadovoljavaju kriterij GD - natašte (5,1 – 6,9 mmol/L); nakon 60 minuta (\geq 10,0 mmol/L) i nakon 120 minuta (8,5 – 11,0 mmol/L). U završnoj obradi podataka trudnice s patološkim vrijednostima nadalje su podijeljene prema dobi u tri skupine: $21 \pm 3,5$ godina, $n=30$; $30 \pm 4,5$ godina, $n=139$ i 41 ± 5 godina, $n=20$.

REZULTATI

Sukladno važećim smjernicama prevalencija gestacijskog dijabetesa u ispitivanoj skupini bila je 189/514 ili 37%. Najviše trudnica s gestacijskim dijabetesom $n=149/189$ imalo je povišenu razinu glukoze u samo jednom mjerenju, $n=32/189$ u dva mjerenja i $n=8/189$ u sva tri mjerenja. Prosječna koncentracija glukoza natašte bila je $x=5,36 \pm 2SD$ mmol/L, nakon 60 minuta $x=10,68 \pm 2SD$ mmol/L i $x=9,12 \pm 2SD$ mmol/L nakon 120 minuta. Statistički bitna razlika među dobnim skupinama potvrđena je Kruskal Walisovim testom: $P=0,024155$, ($P < 0,05$) u uzorkovanju nakon 120 minuta. Prosječna koncentracija izmjerene glukoze nakon 120 minuta u prvoj skupini bila je $x=8,65 \pm 2SD$ mmol/L, u drugoj skupini $x=9,14 \pm 2SD$ mmol/L i u trećoj skupini $x=9,57 \pm 2SD$ mmol/L.

ZAKLJUČAK

Pojavnost gestacijskog dijabetesa, prema novim kriterijima, znatno je porasla u našoj populaciji i iznosi 37% u odnosu na starije kriterije kada je iznosila 8 – 10%. Postoji korelacija između pojavnosti gestacijskog dijabetesa i rastuće dobi trudnica uz porast prosječnih koncentracija izmjerenih glukoza, osobito u mjerenju nakon 120 minuta kao posljedice višeg stupnja inzulinske rezistencije.

SUMMARY

AIM OF THE STUDY

Hypotheses of this research are: new guidelines which propose considerably stricter criteria for acceptable glycemia levels and an increased number of plasma glucose measurements, cause a significant growth in GD incidence in population. The probability of GD incidence increases with age of pregnant women due to higher probability of insulin resistance development.

According to the above hypotheses, the objectives of the paper are to determine: the incidence of GD in the pregnant women of the Varaždin County in accordance with the valid guidelines and to determine whether there is a correlation between the GD and increasing age in pregnant women.

SUBJECTS AND METHODS

A retrospective study of oral glucose tolerance test (OGTT) included 522 pregnant women, patients of the Medical Biochemistry Laboratory of the Varaždin County Health Center during the study period (March - December 2014). Glucose concentrations were determined on the biochemical analyzer Olympus AU 400 (Beckman Coulter, USA) by the enzymatic UV test using the hexokinase method by the same manufacturer. In accordance with valid guidelines, the results were divided into groups - at each time point, the prevalence of results was determined in percentage which corresponds to the criteria for GD - fasting (5.1-6.9 mmol/L); after 60 minutes (≥ 10.0 mmol/L) and after 120 minutes (8.5-11.0 mmol/L). In the final data analysis, pregnant women with pathological values were further divided based on age into three groups: 21 ± 3.5 years, $n = 30$; 30 ± 4.5 years, $n = 139$ and 41 ± 5 years, $n = 20$.

RESULTS

In accordance with valid guidelines, the prevalence of gestational diabetes was 189/514 or 37%. Most pregnant women with gestational diabetes $n = 150/189$ had elevated glucose levels in only one measurement, $n = 31/189$ in two measurements and $n = 8/189$ in all three measurements. The average glucose concentrations were $x=5.36 \pm 2SD$ mmol/L, $x=10.68 \pm 2SD$ mmol/L after 60 minutes, and $x=9.12 \pm 2SD$ mmol/L after 120 minutes. Statistically significant difference between the age groups was confirmed by the Kruskal Wallis test: $P = 0.024155$, ($P < 0.05$) in the sample after 120 minutes. The average concentration of glucose

measured after 120 minutes in the first group was $x=8.65\pm 2SD$ mmol/L, in the second group $x=9.14\pm 2SD$ mmol/L, and in the third group $x=9.57\pm 2SD$ mmol/L.

CONCLUSION

The incidence of gestational diabetes, in line with the new criteria, has increased considerably in our population and is 37% compared to older criteria when it was 8-10%. There is a correlation of the prevalence of gestational diabetes and the increasing age of pregnant women with an increase in average concentrations of measured glucose, especially regarding the measurement after 120 minutes as a result of a higher degree of insulin resistance.

SADRŽAJ

1. UVOD	2
1.1. Gestacijski dijabetes (GD).....	2
1.1.1. Promjene posteljice u dijabetičnoj trudnoći	2
1.1.2. Hormonski utjecaj na metabolizam glukoze	2
1.1.3. Hormonski utjecaj na inzulinsku rezistenciju kao glavni uzrok gestacijskog	3
1.2. Rizici za dijete i majku s gestacijskim dijabetesom	4
1.2.1. Rizici za dijete	4
1.2.2. Rizici za majku s gestacijskim dijabetesom	6
1.3. Pregled dosadašnjih istraživanja.....	7
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	11
2.1. Hipoteze istraživanja	11
2.2. Ciljevi rada sukladno istraživanju	11
3. ISPITANICI I METODE	12
3.1. Kriteriji za uključenje i isključenje trudnica.....	12
3.2. Metode rada.....	12
3.2.1. Laboratorijske metode	12
3.2.2. Drugo.....	13
4. REZULTATI.....	14
5. RASPRAVA.....	23
6. ZAKLJUČCI.....	26
7. LITERATURA.....	28
8. POPIS SKRAĆENICA.....	31
9. ŽIVOTOPIS	33

1. UVOD

1.1. Gestacijski dijabetes (GD)

Gestacijski dijabetes jest poremećaj metabolizma glukoze do kojeg dolazi zbog inzulinske rezistencije trudnice i pojačane potrebe za inzulinom tijekom fetalnog razvoja. Poremećaj se prvi put javlja u trudnoći i ima nepovoljan utjecaj na ishod trudnoće (1). Gestacijski dijabetes najčešće nastaje u drugom tromjesečju trudnoće zbog inzulinske rezistencije i povećanih potreba fetusa. Majčina hiperglikemija dovodi do fetalne hiperglikemije i stimulacije beta-stanica fetalne gušterače u smislu veće proizvodnje inzulina. Posteljica ne dopušta prijelaz inzulina od fetusa majci pa se velika količina majčine glukoze metabolizira u fetusu, što dovodi do prekomjernog rasta fetusa, povećane lipogeneze i visceromegalije te tipičnog izgleda novorođenčeta (1,2). Prema novim se smjericama dijagnoza GD-a postavlja u prvom tromjesečju trudnoće ako je glukoza natašte 5,1 – 7,0 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 GD-a postavlja ako je glukoza u jednom od mjerenja unutar sljedećih raspona: natašte 5,1 – 6,9 mmol/L ili nakon 60 minuta \geq 10,0 mmol/L ili nakon 120 minuta 8,5 – 11,0 mmol/L (3,4,5).

U trudnoći dolazi do brojnih fizioloških i patoloških promjena za ženu i razvoj fetusa.

1.1.1. Promjene posteljice u dijabetičnoj trudnoći

Prijenos glukoze kroz posteljicu odvija se u smjeru koncentracijskog gradijenta i olakšan je difuzijom, a podložan regulaciji inzulinom. Kod dijabetičkih trudnica struktura posteljice u većini slučajeva ostaje netaknuta, osim u slučajevima loše kontrolirane trudnoće. Stimulirani rast posteljice kao posljedica fetalne hiperinzulinemije rezultira placentomegalijom kao adaptivnim odgovorom na dijabetični okoliš, čime se štiti fetus od dijabetesom prouzročenih metaboličkih i endokrinih promjena kojima je zahvaćen organizam majke (1).

1.1.2. Hormonski utjecaj na metabolizam glukoze

U metabolizmu glukoze sudjeluju inzulin, hormon rasta (hGH), glukagon, glukokortikosteroidi, epinefrin, tiroksin, kortizol i drugi. U trudnoći dolazi do promjene koncentracije hormona i pojave novih placentalnih hormona od kojih su najvažniji humani placentalni laktogen (HPL) i humani korionski gonadotropin (Hcg).

- Inzulin je najvažniji hormon za smanjenje koncentracije glukoze i slobodnih masnih kiselina u krvi te sprječava pojavu ketonskih spojeva. Sintetizira se u β -stanicama Langerhansovih otočića u gušterači. Na lučenje inzulina djeluje koncentracija glukoze u plazmi pozitivnom regulacijom povratnom spregom. Inzulin potiče ulazak glukoze u stanice mišićnoga i masnoga tkiva, dok u eritrocite, jetru i središnji živčani sustav (SŽS) glukoza ulazi pasivno. Inzulin stimulira glikolizu, glikogenezu, sintezu proteina, a inhibira glukoneogenezu, glikogenolizu, lipolizu, ketogenezu i proteolizu. Koncentracija glukoze ovisi o ravnoteži između ulaska glukoze u izvanstaničnu tekućinu i njezina izlaska iz tekućine odnosno plazme i stanice.

- Hormon rasta (hGH) jest produkt prednjeg režnja hipofize. Djeluje suprotno inzulinu, tj. povećava koncentraciju glukoze u krvi budući da sprječava ulazak i iskorištavanje glukoze u mišićima. Poboljšava glukoneogenezu i lipolizu, povećava koncentraciju slobodnih masnih kiselina i stimulira sintezu proteina.

- Glukagon je polipeptid koji se sintetizira u α -stanicama Langeransovih otočića gušterače. Djelovanje mu je suprotno inzulinu, dakle povisuje koncentraciju glukoze u krvi. U jetri procesima glikogenolize i glukoneogeneze stvara glukozu, a stimulans za njegovu sintezu jest upravo smanjena koncentracija glukoze. Na povećano lučenje glukagona utječu gladovanje i stres (1,6).

1.1.3. Hormonski utjecaj na inzulinsku rezistenciju kao glavni uzrok gestacijskog dijabetesa

Inzulinska rezistencija (IR) može se objasniti na razini receptora u ciljnom tkivu ili promijenjenim unutarstaničnim metabolizmom. Inzulinski receptori na površini stanice mogu se promijeniti u broju ili afinitetu za inzulin pri određenoj zasićenosti raspoloživih staničnih receptora. Djelotvornost inzulina u trećem se tromjesječju trudnoće smanjuje za 50 % do 70 %, što se u zdravih trudnica nadoknađuje povećanim lučenjem inzulina kao odgovorom na povišene vrijednosti cirkulirajuće glukoze. Inzulinsku rezistenciju prouzročuju humani placentalni laktogen, progesteron, kortizol i drugi (1,3). U razvoju IR važnu ulogu ima visceralna pretilost. Masno tkivo izlučuje faktor tumorske nekroze α (TNF- α), slobodne masne kiseline, leptin, adiponektin, rezistin te makrofage i monocitni kemoatraktantni protein-1(MCP-1) kao mehanizme inzulinske rezistencije. Stanje uhranjenosti najbolje se opisuje s pomoću indeksa tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI). BMI se izračuna tako da se podijeli težina osobe u kilogramima s kvadratom visine u metrima. Prema BMI utvrđene

su kategorije prekomjerne težine ili uhranjenosti: BMI 25 – 30 kg/m² jest prekomjerna težina, 30 – 40 pretilost, 45 – 50 kg/m² bolesna pretilost i > 50 kg/m² krajnja pretilost (7).

- Humani placentni laktogen (HPL) smanjuje iskorištenje glukoze unatoč povišenoj razini cirkulirajućeg inzulina, ima lipolitička svojstva te znatno povišuje mobilizaciju skladištenih slobodnih masnih kiselina. Oslobođanje glicerola i slobodnih masnih kiselina dovodi do manjeg utroška glukoze u majčinu tkivu te se glukoza čuva za fetus. Razina HPL-a mijenja se s majčinim obrocima. Za vrijeme gladovanja raste, a snizuje se nakon obroka. Kako HPL djeluje suprotno inzulinu, može dovesti trudnicu u ketoacidozu (6).

- Estrogen i progesteron rastu nakon stvaranja korpus luteuma. Njihova se koncentracija stalno povišuje tijekom trudnoće. Davanje prirodnih i sintetičkih estrogena pogoršava i oralno i parenteralno opterećenje glukozom, dok je vrijednost inzulina povišena, što govori u prilog antagonističkom djelovanju bez inhibicije lučenja inzulina. Djelovanje se očituje krajem trudnoće. Za progesteron se smatralo da ima isti, ali manje bitan učinak, međutim istraživanja su pokazala da sam progesteron ne djeluje na metabolizam ugljikohidrata, već u kombinaciji s estrogenima djeluje sinergistički te je učinak estrogena pojačan.

- Kortizol je hormon kore nadbubrežne žlijezde, a lučenje je stimulirano adenokortikotropnim hormonom (ACTH). Kortizol povišuje koncentraciju glukoze u plazmi stimulacijom glukoneogeneze te proteolizom i lipolizom (1).

1.2. Rizici za dijete i majku s gestacijskim dijabetesom

1.2.1. Rizici za dijete

Slično kao i u trudnica dijabetičarki s postojećim tipom dijabetesa tipa I, kod gestacijskog dijabetesa povećana je perinatalna smrtnost, pojava makrosomija i hiperplazija Langerhansovih otočića gušterače (1,8).

- Hiperglikemija je glavni čimbenik fetalnih malformacija u ranoj fazi organogeneze.

- Makrosomija je stanje povećane količine masnog tkiva te organa, osobito jetre, srca i nadbubrežne žlijezde, dok mozak može biti manji od normalne veličine, a definira se porođajnom težinom ≥ 4000 grama. Makrosomija se očituje tek nakon 25. tjedna trudnoće, vjerojatno zato što fetalna tkiva nisu ranije dovoljno osjetljiva na inzulin. Uzrok adipoznosti i makrosomije jesu povećani dotok majčine glukoze udružen s fetalnom hiperglikemijom i

hiperinulinemijom čija je posljedica pojačani metabolizam i hipoksemija. Reakcija fetusa jest povećani udarni i minutni volumen srca, povećano izlučivanje noradrenalina i otpuštanje glukagona te pretvorba glukoze u mast i bjelančevine. Kao posljedica u srcu može doći do asimetrične septalne hipertrofije i promjene metabolizma u plućima uz odgodu pojave zrelog surfaktanta. U vrijeme rođenja makrosomno dijete razvija hipoglikemiju kao posljedicu hiperinulinemije, hipoglukogonemije te vjerojatno smanjene stope glukoneogeneze i izlučivanja kortizola. Pojačana hemoliza prouzročuje hiperbilirubinemiju, a u prva tri dana postoji mogućnost pojave hipokalcemije i hipomagnezijemije zbog usporenog izlučivanja hormona paratireoidne žlijezde. Može doći do pojačane sklonosti zgrušavanju zbog promijenjenih razina inhibitora fibrinolize, te tvari nalik prostaglandinu E koja može stimulirati trombozu, osobito bubrežne vene. Također može doći i do razvoja sindroma respiracijskog distresa zbog usporenog stvaranja jednog od plućnih fosfolipida koji su važni za djelovanje surfaktanta. Plućni simptomi mogu biti prouzročeni i plućnom hipertenzijom te zatajenjem srca. Veliko dijete može komplicirati tijekom poroda pa može doći do asfiksije i porodničkih trauma (1).

- Makrosomija se može razviti i kod djece čije majke nemaju GD, ali jako vezani rizični faktori za razvoj makrosomije jesu povišeni BMI i porast tjelesne težine u trudnoći, uz to i starija dob majke i muški spol djeteta (9).

- Hiperplazija Langerhansovih otočića s hiperplazijom β -stanica

Iako hiperglikemija majke nije jedini uzrok hipertrofije, u gušteračama djece majki dijabetičarki nalazi se tri puta više stanica Langerhansovih otočića od normale. Nalaz je posljedica hipertrofije otočića koji su veći od normale i stvaranje novih otočića tako da su i brojniji, te hiperplazija beta-stanica. Beta-stanice pokazuju polimorfiju i povećanje jezgara, nalaz kakav se može naći i kod fetalne eritroblastoze uz omjer beta-stanica otočića i ostalih vrsta stanica otočića koji ostaje uredan. Istraživanja su pokazala da se oko, ali ne unutar, nekih hipertrofičnih otočića nalaze upalne infiltracije uz za dijabetes specifičnu prisutnost eozinofilnih granulocita, a kod fetalne eritroblastoze umjesto upalnih infiltrata nalaze se nakupine hematopoetskih stanica. Budući da se eozinofilni infiltrati ne nalaze u ostalim organima djece majki dijabetičarki, može se reći da se radi o organski specifičnoj reakciji. Osim dijabetesa majke i eritroblastoze fetusa postoje stanja kod kojih dolazi do hiperplazije endokrinog dijela gušterače, a to su: Beckwith-Wiedemannov sindrom, ponekad Zellwegerov sindrom, novorođenački hepatitis i intrauterini zastoj u rastu.

U trudnoća s loše nadziranom dijabetesom mogu se naći posteljice koje su povećane, debele i pletoričnog izgleda zbog fetalne hipervolemije i majčine hiperglikemije te, iako nisu specifične, karakteristične su za šećernu bolest.

Dijabetes u trudnoći mijenja djelovanje brojnih hormonskih sustava te utječe na metabolizam ugljikohidrata, proteina i lipida ima i važan utjecaj na razvoj fetalnih pluća čije je nedovoljno sazrijevanje najčešći pobol i uzrok pomora prijevremeno rođene djece. Dokazana je povezanost povećane učestalosti respiracijskoga distres-sindroma u trudnica s dijabetesom kao posljedice poremećenog metabolizma glukoze uz stvaranje pojedinih frakcija plućnog surfaktanta. Bez funkcijskog djelovanja surfaktanta alveole su sklone kolabiranju pa je potreban veći napor za ostvarenje ventilacije. Respiracijski distres-sindrom (RDS) kliničko je stanje tahipneje koje može prijeći u teško hripavo disanje koje se stalno pogoršava i koje, ako se ne liječi, prouzročuje smrt novorođenčeta. Kako surfaktant nastaje kasno u gestaciji, RDS je najčešća bolest prijevremeno rođene djece (1).

Studije su utvrdile da su rizik pretilosti, metabolički sindrom, tip 2 dijabetesa i pogoršanje inzulinske osjetljivosti i lučenja u potomstvu majki s GD dvostruko do osam puta veći u odnosu na one u podrijetlu majki bez GD-a (10).

Dijabetesom prouzročene malformacije uključuju više organskih sustava uz strukturalna i funkcionalna oštećenja ili smrtni ishod. Najučestalije malformacije prouzročene dijabetesom jesu: anomalije središnjega živčanog sustava, kardiovaskularnog sustava, gastrointestinalne malformacije, malformacije genitourinarnog sustava i malformacije skeletnog sustava (1).

1.2.2. Rizici za majku s gestacijskim dijabetesom

Žene s gestacijskim dijabetesom imaju povećani rizik za razvoj dijabetesa (11). Žene sedam puta češće razvijaju dijabetes tipa 2 nakon GD-a, a oko 50 % majki s GD-om razviti će dijabetes u razdoblju od 10 godina, što GD čini jednim od najsnažnijih prediktivnih čimbenika razvoja dijabetesa tipa 2 (10). Na nastanak dijabetesa utječu potreba za inzulinom u trudnoći, adipoznost, kao i daljnji porast tjelesne težine nakon poroda. Rizik povećavaju obiteljska anamneza (ako dva ili više članova imaju dijabetes tipa 2), ponovne trudnoće i oštećena podnošljivost glukoze. Dokaz protutijela na β -stanični autoantigen dekarboksilaze glutaminske kiseline (GAD) predviđa nastanak šećerne bolesti tipa I (1) i rizični je faktor za dugotrajno oštećenje vida (12).

Najjači rizični čimbenik za razvoj gestacijskog dijabetesa jest životna dob trudnice (1,13), kao i policistični jajnici u žena prije trudnoće (6,14). Budući da glukoza u zdravih trudnica natašte zbog povećanja volumena plazme i posljedičnog razrjeđenja pada na vrijednosti od 3,3 do 3,9 mmol/L, dijagnoza gestacijskog dijabetesa postavlja se prema međunarodno preporučenim kriterijima temeljenima na opsežnim metaanalizama i dokazima koje je u i našoj zemlji prihvatila Radna skupina za dijagnozu šećerne bolesti u trudnoći Hrvatske komore medicinskih biokemičara (4,5,15) i to kako slijedi: dijagnoza GD-a postavlja u prvom tromjesečju ako je glukoza natašte 5,1 – 7,0 mmol/L ili kod bilo koje od sljedećih vrijednosti glukoze izmjerenih tijekom OGTT-a: natašte 5,1 – 6,9, nakon 60 minuta $\geq 10,0$ te nakon 120 minuta 8,5 – 11,0, a dijagnoza manifestnog dijabetesa kod vrijednosti glukoze $\geq 7,0$ natašte ili $\geq 11,1$ u nasumičnom uzorku (3).

Zbog povišene perinatalne smrtnosti i pobola potvrđena je važnost postavljanja dijagnoze gestacijskog dijabetesa (1,3,16).

1.3. Pregled dosadašnjih istraživanja

Brojna su istraživanja dokazala nepobitnu vezu između gestacijskog dijabetesa i nepovoljnog ishoda trudnoće, bilo da se radi o perinatalnoj smrtnosti, fetalnim malformacijama ili drugim komplikacijama (6,17,18). Dokazano je kako prehrana žena prije trudnoće, pretilost majki i pojava gestacijskog dijabetesa utječu na nastanak metaboličkih i kardiovaskularnih poremećaja kod djece, što je vidljivo prema laboratorijskim nalazima već u najranijoj fazi postnatalnog života (19,20). Multicentrično istraživanje *Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcomes* (HAPO) dokazalo je na velikom uzorku trudnica kontinuiranu uzročno-posljedičnu vezu između štetnih ishoda trudnoće i razine glukoze u krvi majke (16). Zbog svega navedenog Međunarodna udruga radnih skupina za istraživanje šećerne bolesti u trudnoći (*International Association for the Diabetes and Pregnancy Study Groups*, IADPSG) objavila je 2010. godine preporuke za dijagnozu gestacijskog dijabetesa koje ne obuhvaćaju osobe koje su imale prethodno prisutnu manifestnu bolest (4). Dijabetes u trudnoći može utjecati na razvoj bilo kojeg organa ili organskog sustava, ali kardiovaskularni poremećaji i oštećenja neuralne cijevi među najčešćim su komplikacijama. Ostale komplikacije odnosno nepovoljni ishodi jesu preeklampsija, prerani porođaj fetusa, abnormalnosti rasta i povećana perinatalna smrtnost. Kod djece majki s dijabetesom povećana je stopa poremećaja pažnje i hiperaktivnosti te poteškoća u učenju (21).

Svjetska zdravstvena organizacija je nakon provjere znanstvenih dokaza 2013. prihvatila dijagnostičke kriterije IADPSG te definirala dvije zasebne kategorije hiperglikemijskih poremećaja u trudnoći: manifestnu šećernu bolest u trudnoći i gestacijski dijabetes (5).

Hrvatsko perinatološko društvo je još 2010. godine prihvatilo preporuke IADPSG i izradilo postupnik za probir i dijagnozu šećerne bolesti kako slijedi: u prvom tromjesečju trudnoće potrebno je svim trudnicama odrediti status glikemije. Za razinu glukoze natašte 5,1 – 6,9 mmol/L postavlja se dijagnoza gestacijskog dijabetesa, a za glukozu $\geq 7,0$ mmol/L natašte ili $\geq 11,1$ mmol/L u nasumičnom uzorku, ili HbA1c $\geq 6,5$ % (≥ 48 mmol/mol) dijagnoza manifestne šećerne bolesti. Ako je u prvom tromjesečju izmjerena glukoza natašte $< 5,1$ mmol/L, a anamnestički pokazatelji upućuju na dijabetes, potrebno je između 24. i 28. tjedna trudnoće učiniti oralni test opterećenja glukozom. Dijagnoza gestacijskog dijabetesa postavlja se ako je bilo koja od triju vrijednosti u oralnom testu opterećenja glukozom (nakon uzimanja 75 g glukoze) natašte bilo 5,1 – 6,9 mmol/L ili nakon 60 minuta $\geq 10,0$ mmol/L ili nakon 120 minuta 8,5 – 11,0 mmol/L (22).

U nedavnom istraživanju koje je obuhvatilo 1360 trudnica korištenjem gore navedenih kriterija IADPSG, koje je prihvatila Svjetska zdravstvena organizacija, dijagnosticiran je GD u 28 % trudnica mlađih od 35 godina bez anamnestičkih faktora rizika (23).

Za Nijemce je otkrivanje trudnica s GD-om zauzelo važno mjesto te je donesena Berlinska deklaracija 2016. godine kao sveobuhvatni dokument za sprječavanje GD-a tipa 2. Četiri su ključna okvira iz te Deklaracije: 1. prevalencija, 2. rano otkrivanje, 3. rana kontrola i 4. rani pristup odgovarajućim mjerama za smanjenje ekonomskoga, socijalnog i osobnog tereta dijabetesa tipa 2 (24, 25).

U visokorizičnim regijama Australije pojavnost GD-a temeljem smjernica Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) porasla je s 14,8 % na 29,6 %. Rezultati variraju tako da žene podrijetlom iz istočne i jugoistočne Azije imaju najmanji porast s 19,2 % na 22,3 %, a iz južne i jugoistočne Azije najveći s 22 % na 44,4 %, na što je najviše utjecao, u 70 % slučajeva, indeks tjelesne težine (BMI) koji je iznosio $> 30\text{kg/m}^2$ (26).

Kanadsko istraživanje na Sveučilištu u Torontu dokazalo je da klimatski utjecaj vanjske temperature znatno utječe na funkciju inzulina i razvoj GD. Kod žena izloženih temperaturi $\leq (-10$ °C) pojavnost je 4,6 %, a kod temperatura ≥ 24 °C ona iznosi 7,7 % GD. Kanadsko

dijabetološko društvo koristi se smjernicama: 75 g glukoze („0“ min $\geq 5,3$ mmol/L, „60“ min $\geq 10,6$, „120“ min $\geq 9,0$ (27).

Turskom istraživanju bio je cilj odrediti vezu između dobi majke i pojavnosti GD-a. Poštujući kriterije International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG), u istraživanju 1434 trudnice u razdoblju od 2013. do 2015. god. 11,1 % (9,5 % – 12,7 %) imalo je GD u prvom tromjesečju i po dobnim skupinama < 25 godina 6,6 % (10/151), 25 – 29 7,3 % (37/507), 30 – 34 8,8 % (42/479), 35 – 39 16,7 % (45/270) i ≥ 40 godina 35,2 % (25/71); ($P < 0,001$). Većina žena kod kojih je dijagnosticiran GD u drugom tromjesečju premašuju prag samo u jednoj od triju točki mjerenja (28).

Na Medicinskom fakultetu i Klinici za porode u Berlinu (2004. – 2015.) uspoređivali su i potvrdili veću pojavnost komplikacija u trudnoći između kojih je i GD u žena ≥ 45 godina u odnosu na žene starosti 29 godina (13).

Najviše profesionalnih organizacija preporučuje probir u 24 – 28 tjednu trudnoće, dok neki smatraju da je potreban i selektivan probir. Stručna se mišljenja znatno razlikuju širom svijeta, a autori pozivaju na otvorenu i široku raspravu i savjetuju konceptualno uvođenje novih pristupa gdje je bolje da se otkrije rizik od hiperglikemije nego da se inzistira samo na dijagnozi GD-a (15).

Istražen je utjecaj dijagnostičkih kriterija IADPSG na pojavnost GD-a i dijabetesa uspoređenih s britanskim kriterijima National Institute for Care Excellence (NICE) i procijenjena pojavnost majčinog i perinatalnog ishoda među trudnicama s razinom glukoze u plazmi natašte (FPG) od 5,1 do 5,5 mmol/L. Retrospektivna studija bila je napravljena u jednom trudničkom centru u Hrvatskoj na ženama koje su bile podvrgnute 2-satnom 75 g OGTT-u u 24 – 32 tjednu jednostruke trudnoće od siječnja 2012. do prosinca 2014. godine. Od 4646 uključenih žena, 1074 (23,1 %) imalo je GD prema smjernicama IADPSG, 17,8 % prema kriterijima NICE. Razinu 5,1 – 5,5 mmol/L imalo je 8,8 % žena koje ne bi bile dijagnosticirane prema smjernicama NICE i koje su, u usporedbi s kontrolnom skupinom, imale su veće šanse za novorođenčad veće porođajne težine kao i ishod poroda carskim rezom (29).

Korištenje suvremene tehnologije – aplikacija za pametne telefone, uveli su Norvežani u Oslu za žene koje su imale povišenu razinu glukoze nakon dva sata (OGTT) $\geq 9,0$ mmol/L.

Uzorkovanje im je ponovljeno tri mjeseca poslije poroda dvosatnim OGTT-om, a glavni ishod uvođenja aplikacije bio je zdraviji način života, znanje o GD-u, bolja kvaliteta života, smanjena porođajna težina te su smanjene komplikacije poroda te majke i djeteta (30).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Hipoteze istraživanja

Hipoteze ovog istraživanja jesu:

- nove smjernice sa strožim kriterijima za prihvatljive razine glikemije i povećan broj mjerenja glukoze u plazmi trudnica prouzročuju znatan porast pojavnosti GD-a u našoj populaciji
- vjerojatnost pojave GD-a povećava se s dobi trudnica zbog veće vjerojatnosti razvoja inzulinske rezistencije.

2.2. Ciljevi rada sukladno istraživanju

Shodno navedenim hipotezama, ciljevi su rada odrediti:

- pojavnost GD-a u populaciji trudnica Varaždinske županije sukladno važećim smjernicama
- utvrditi postoji li korelacija između pojavnosti GD-a i rastuće životne dobi.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Kriteriji za uključenje i isključenje trudnica

U ovo retrospektivno istraživanje uključene su 522 trudnice upućene u Medicinsko biokemijski laboratorij Doma zdravlja Varaždinske županije na test opterećenja glukozom (OGTT), tijekom razdoblja istraživanja ožujak – prosinac 2014. U konačnu obradu rezultata uključeno ih je 517, s obzirom na to da je pet trudnica reagiralo izbacivanjem želučanog sadržaja nakon oralnog unosa otopljene glukoze. Naknadnim pregledom rezultata kod tri trudnice utvrđene su koncentracije glukoza koje ispunjavaju kriterij za dijabetes melitus te su isključene iz statističke obrade pa je u konačnu statističku obradu uključeno 514 trudnica.

3.2. Metode rada

Trudnice su bile upućene na OGTT u drugom tromjesečju trudnoće od svojih izabраниh ginekologa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (PZZ). Pripremu bolesnica provelo je usmenim putem osoblje laboratorija (prilikom telefonskog naručivanja pacijentice su dobile detaljne smjernice o pripremi za izvođenje i načinu izvođenja testa) (31). Nakon pravilne pripreme trudnice su dolazile u zakazano vrijeme u 7 sati ujutro natašte na vađenje krvi.

Za uzorkovanje su bile korištene epruvete s podtlakom uz prisutnost antikoagulansa i inhibitora glikolize KF+Na₂ EDTA (Kima Italija) uz alikvotiranje plazme odmah nakon centrifugiranja u centrifugi PK 120 (ALC International SRL) uz 1500 G /10 minuta. Fluorid veže Mg²⁺ koji je nužan za aktivnost glikolitičkih enzima. Nakon prvog uzorkovanja natašte trudnice su popile 82,5 g monohidrične glukoze (ekvivalent za 75,0 g anhidrične glukoze) otopljene u 250 ml vode. Drugo uzorkovanje izvršeno je nakon 60 minuta i treće 120 minuta nakon mirovanja, bez naknadnog unosa hrane uz dozvolu konzumacije samo male količine vode.

3.2.1. Laboratorijske metode

Koncentracije glukoze određivane su na biokemijskom analizatoru Olympus AU 400

(Beckman Coulter, SAD) enzimskim UV testom metodom heksokinaze istog proizvođača. Glukoza se heksokinazom (HK) fosforilira u prisutnosti adenzin-trifosfata (ATP) i iona magnezija (Mg^{2+}) u glukoza-6-fosfat i adenzin-difosfat (ADP). Glukoza-6-fosfat-dehidrogenaza (G6P-DH) specifično oksidira glukozu-6-fosfat u 6-fosfoglukonat uz istodobnu redukciju $NADP^+$ u NADPH. Mjeri se povećanje koncentracije NADPH na 340 nm, što je proporcionalno koncentraciji glukoze u uzorku (3). Za kalibraciju reagensa korišten je kalibrator Olympus System Calibrator, a kontrola kvalitete provodila se svakodnevno kontrolnim uzorcima istog proizvođača u dvije razine koncentracije uz dozvoljeni kriterij odstupanja jedne standardne devijacije te očitavanje trendova pomoću Levey-Jenningsove krivulje (32).

Sukladno važećim smjernicama rezultati su podijeljeni po skupinama – u svakoj vremenskoj točki u postotku je određena prevalencija rezultata koji zadovoljavaju kriterij GD - natašte (5,1 – 6,9 mmol/L); nakon 60 minuta ($\geq 10,0$ mmol/L) i nakon 120 minuta (8,5 – 11,0 mmol/L). U završnoj obradi podataka skupine s patološkim vrijednostima nadalje su podijeljene prema dobi trudnica.

3.2.2. Drugo

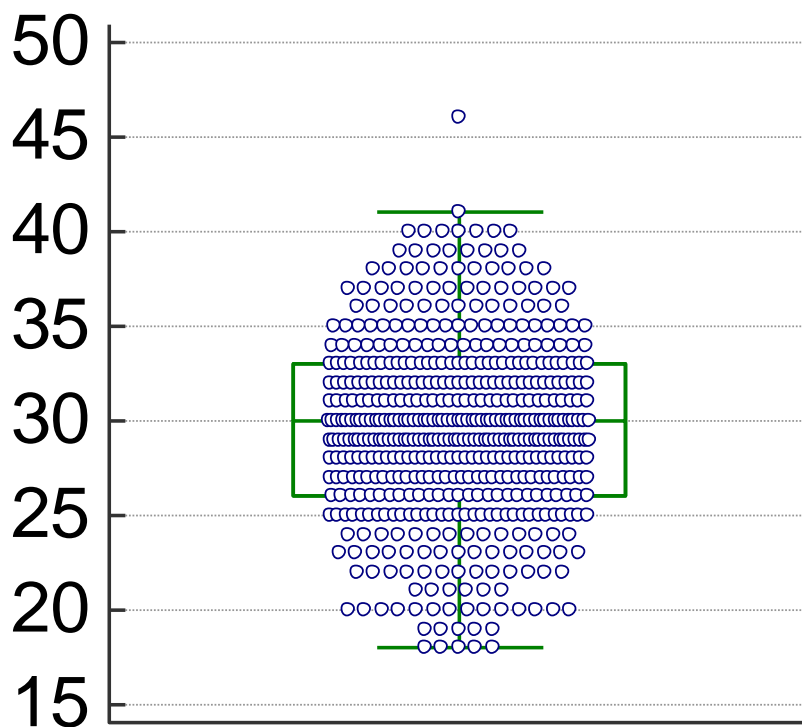
- laboratorijski informacijski sustav MAM
- arhiva medicinskobiochemijskog laboratorija Doma zdravlja Varaždinske županije
- obrada rezultata korištenjem računalnih programa Microsoft Office Excel i MedCalc.

4. REZULTATI

U medicinskobiokemijskom laboratoriju Doma zdravlja Varaždinske županije u razdoblju od 1. ožujka do 31. prosinca 2014. godine testom opterećenja glukozom (OGTT) bile su ispitivane 522 trudnice. Iz statističke obrade podataka isključeno ih je pet zbog izbacivanja sadržaja želuca nakon unosa glukoze i tri nakon uvida u rezultate koncentracija glukoze jer su ispunjavale kriterije za dijabetes melitus.

Statistički su obrađeni rezultati koncentracija glukoza 514 trudnica testiranih opterećenjem glukozom.

Poštujući smjernice za postavljanje dijagnoze GD-a, kriterije IADPSG snažno zagovara Hrvatsko perinatalno društvo, što rezultira novom strategijom za otkrivanje i dijagnozu hiperglikemijskih poremećaja u trudnoći (33) te je dijagnoza postavljena kod 189 trudnica ili 36,77 %, prosječne životne dobi 29,5 (18 – 46) godina, uz medijan 30 godina.



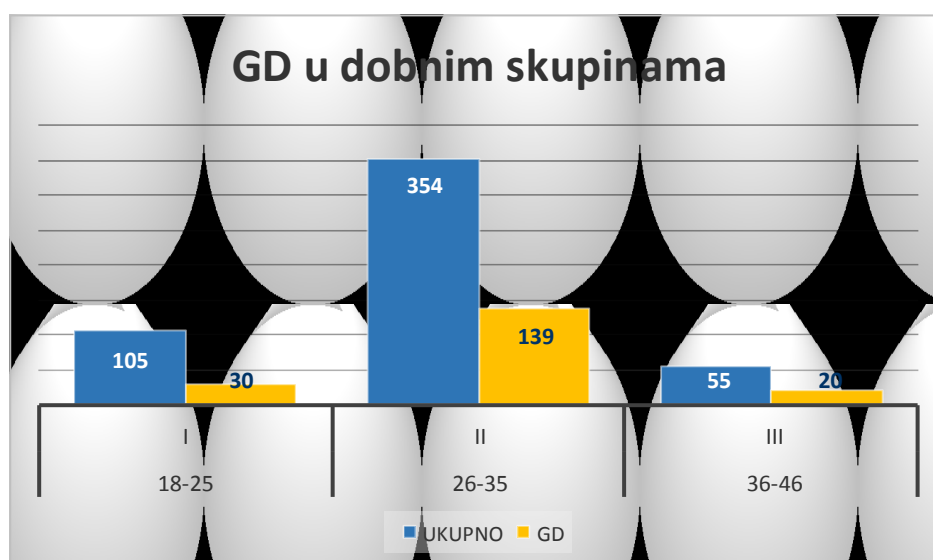
Slika 1: Prikaz rasprostranjenosti po dobi 514 trudnica testiranih oralnim testom opterećenja glukozom (OGTT)

Rezultati istraživanja OGTT provedeni su prema dobnim skupinama trudnica: 1. skupina: 18 – 25 godina ($21,5 \pm 3,5$), 2. skupina: 26 – 35 godina ($30,5 \pm 4,5$) i 3. skupina: 36 – 46 godina (41 ± 5).

GD je dijagnosticiran u 1. skupni kod 30/105 (28,57 %) trudnica, u 2. skupini kod 139/354 (39,26 %) trudnice i u 3. skupini 20/55 trudnica.

Tablica 1: Pojavnost GD-a u dobnim skupinama

	I (18-25)	II (26-35)	III (36-46)	UKUPNO
GD	30	139	20	189
ZDRAVE	75	215	35	325
UKUPNO	105	354	55	514



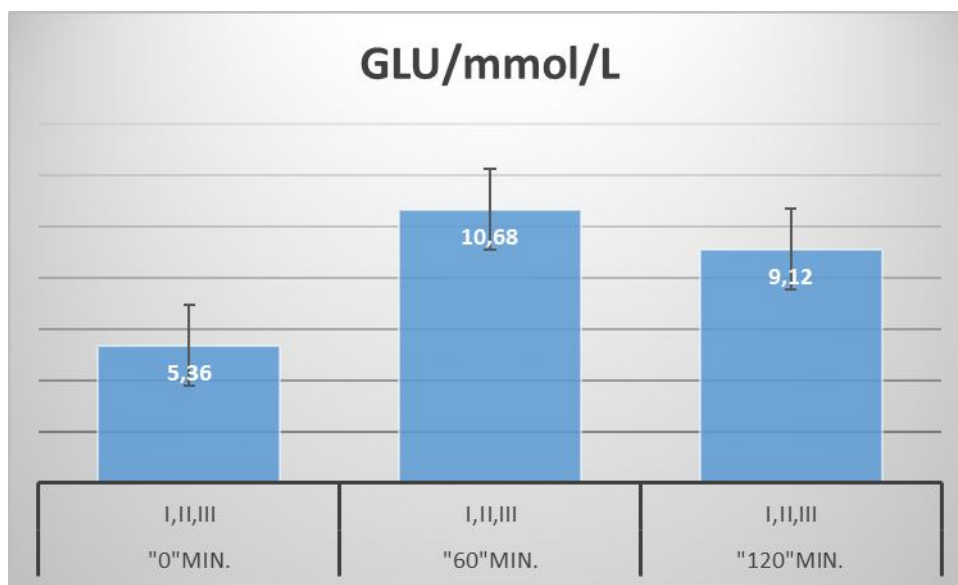
Slika 2: GD u dobnim skupinama

Koncentracije glukoza svih dobnih skupina trudnica s gestacijskim dijabetesom statistički su obrađene t-testom.

Aritmetičke sredine koncentracija glukoze uzorkovanih natašte - „0“ minuta za prvu, drugu i treću skupinu n=163/514 (31,7%), iznosila je $x=5,36\pm 2SD$ mmol/L, SD 0,07; SE 0,04; P=0,0001.

Aritmetička sredina koncentracija glukoze uzorkovanih nakon „60“ minuta za prvu, drugu i treću skupinu n=44/514 (8,6%) iznosila je $x=10,68\pm 2SD$ mmol/L, SD 0,14; SE 0,08; P=0,0001.

Aritmetičke sredine koncentracija glukoze uzorkovanih natašte – „120“ minuta za prvu, drugu i treću skupinu n= 30/514 (5,8%), iznosila je $x=9,12\pm 2SD$ mmol/L, SD 0,46; P=0,0009.



Slika 3. Prosječne koncentracije glukoza trudnica s GD-om svih dobnih skupina prema vremenu uzorkovanja

Koncentracije glukoza trudnica s gestacijskim dijabetesom po dobnim skupinama statistički su obrađene Kolgomorov-Smirnovim testom.

Prosječne koncentracije glukoza po dobnim skupinama za uzorkovanje natašte , - „0“ minuta: aritmetička sredina koncentracija glukoza trudnica prve skupine (n=27) iznosila je $x=5,3\pm 2SD$ mmol/L, SD=0,20; SE=0,04; P=0,0338; druge skupine (n=120) iznosila je $x=5,35\pm 2SD$ mmol/L, SD=0,31; SE=0,03; P<0,0001 i treće skupine (n=16) iznosila je $x=5,43\pm 2SD$ mmol/L, SD=0,26; SE=0,07; P=0,0070.

Prosječne koncentracije glukoza po dobnim skupinama za uzorkovanje „60“ minuta:

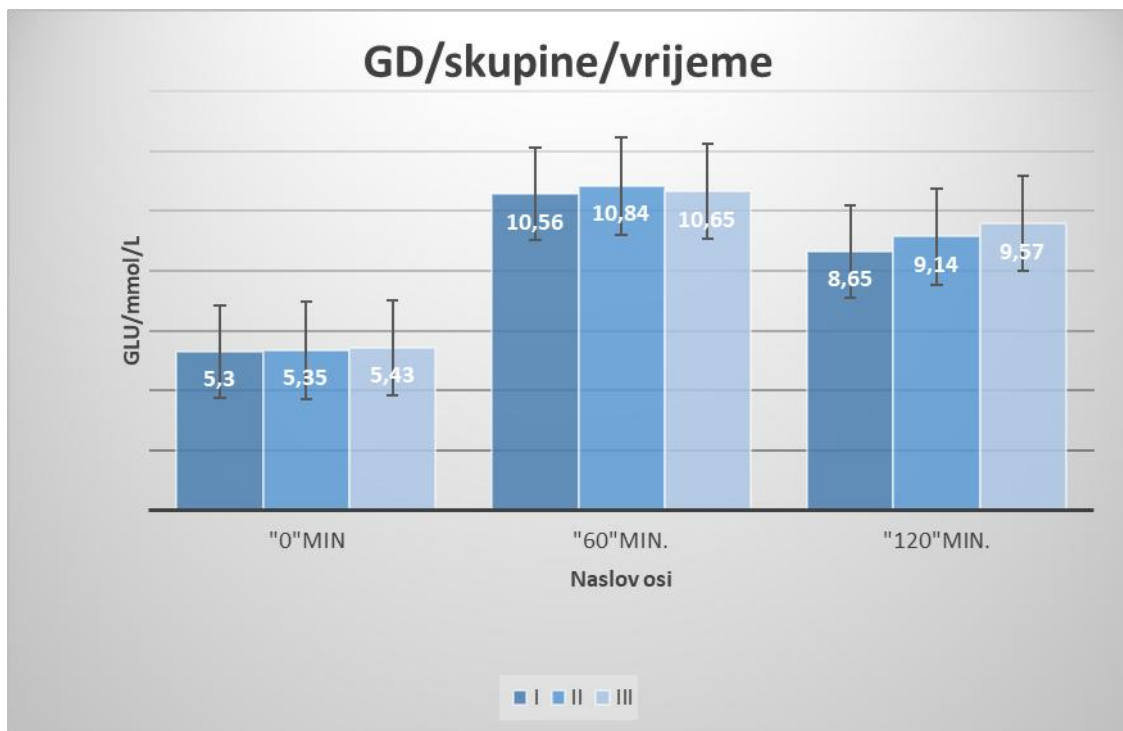
aritmetička sredina koncentracija glukoza trudnica prve skupine (n=3) iznosila je $x=10,57\pm 2SD$ mmol/L, $SD=0,5$; $SE=0,29$; $P=(\text{premali uzorak, nije moguće izračunati})$; druge skupine (n=35) iznosila je $x=10,84\pm 2SD$ mmol/L, $SD=0,87$; $SE=0,15$; $P=0,0139$ i treće skupine n=6, iznosila je $x=10,65\pm 2SD$ mmol/L, $SD=0,48$; $SE=0,20$; $P>0,10$.

Prosječne koncentracije glukoza po dobnim skupinama za uzorkovanje „120“ minuta:

Aritmetička sredina koncentracija glukoza trudnica prve skupine n=2, iznosila je $x=8,65\pm 2SD$ mmol/L, $SD=0,21$; $SE=0,15$; $P=(\text{premali uzorak, nije moguće izračunati})$; druge skupine n=21, iznosila je $x=9,14\pm 2SD$ mmol/L, $SD=0,53$; $SE=0,12$; $P=0,0017$ i treće skupine n=7, iznosila je $x=9,57\pm 2SD$ mmol/L, $SD=0,53$; $SE=0,20$; $P>0,10$

Tablica 2: Aritmetičke sredine koncentracija glukoza u mmol/L u dobnim skupinama prema vremenu uzorkovanja

skupine	"0"min	"60"min.	"120"min.
I	5,3	10,56	8,65
II	5,35	10,84	9,14
III	5,43	10,65	9,57

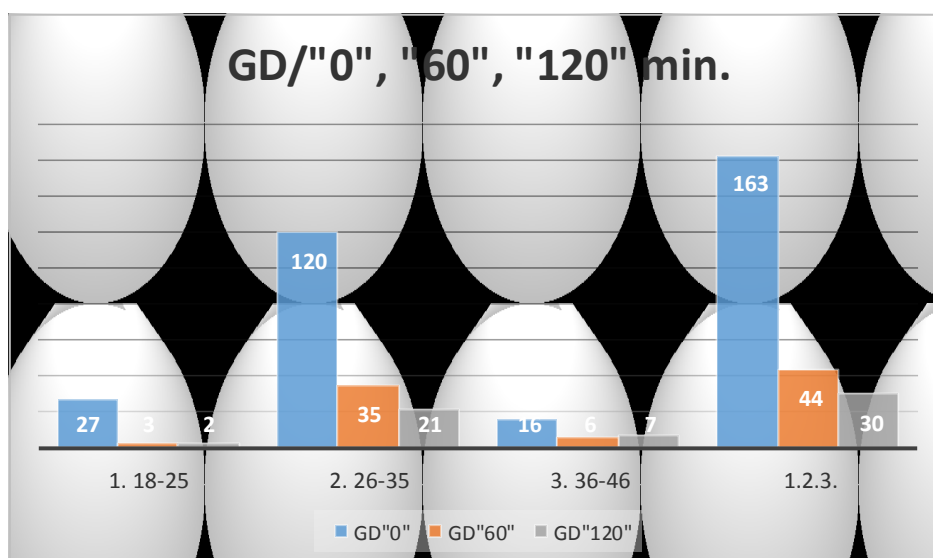


Slika 4: Aritmetičke sredine koncentracija glukoza u mmol/L u dobnim skupinama prema vremenu uzorkovanja

U uzorkovanju natašte u sve tri dobne skupine povišenu glukozu imale su 163/514 trudnice. U prvoj skupini 27/163, u drugoj 120/163 i trećoj 16/163. Povišene koncentracije glukoza u uzorkovanju nakon 60 minuta imale su 44/514 trudnica i to prve skupine 3/ 44, druge 35/44 i treće 6/44. Nakon 120 minuta povišene koncentracije glukoza imalo 30/514 trudnica. U prvoj skupini 2/30, drugoj 21/30 i trećoj 7/30. Poštujući kriterije za dijagnozu GD povišene vrijednosti glukoza izmjerene su u ukupno 237/1542 uzoraka (514 trudnica x 3 mjerenja), a GD je dijagnosticiran kod 189 trudnica budući da je 149 trudnica imala povišenu glukozu u jednom mjerenju, 32 trudnice u dva mjerenja i osam trudnica u sva tri mjerenja.

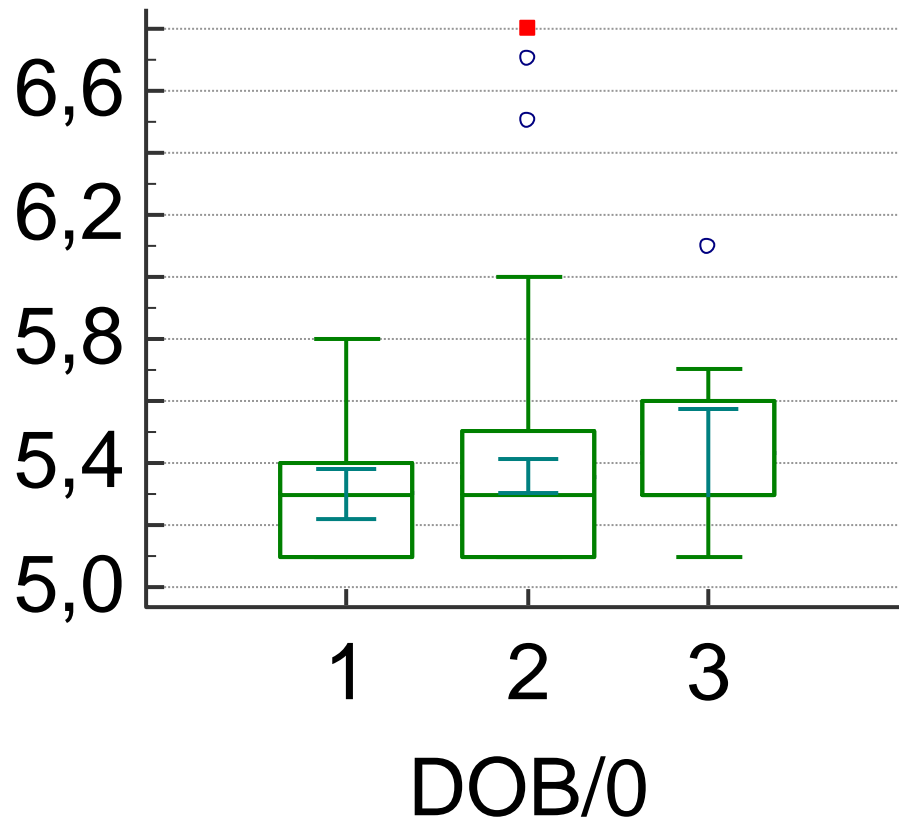
Tablica 3: Broj trudnica s gestacijskim dijabetesom u točkama mjerenja po dobnim skupinama

DOB (god.)	GD "0" min.	GD "60" min.	GD "120" min.
1. 18-25	27	3	2
2. 26-35	120	35	21
3. 36-46	16	6	7
1.2.3. (skupina)	163	44	30



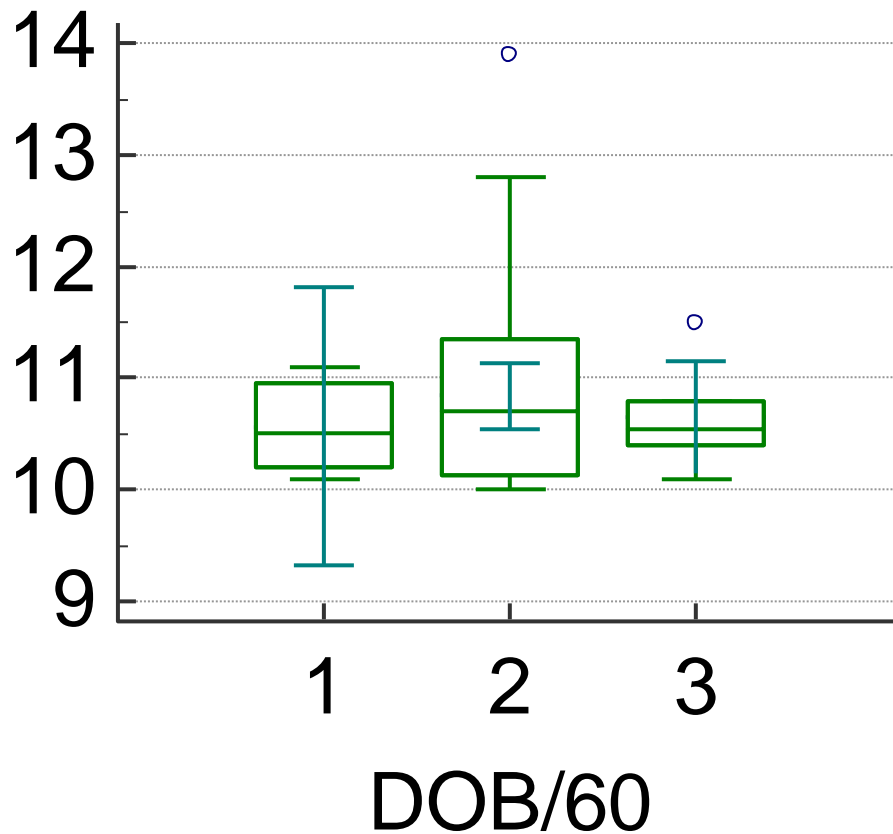
Slika 5: Grafički prikaz broja trudnica s gestacijskim dijabetesom u točkama mjerenja po dobnim skupinama

Statističkom obradom dobivenih rezultata Kruskal-Wallisovim testom u Med Calc programu za sve dobne skupine trudnica u sva tri mjerenja glukoze dobiveni su sljedeći rezultati: statističkom obradom 163 rezultata koncentracija glukoza 5,1 - 6,9 mmol/L dobivenih u prvom mjerenju, natašte, iz prve n=27, druge n=120 i treće n=16 trudnica s gestacijskim dijabetesom i uspoređujući skupine međusobno: $P=0,224875$ nema statistički važne razlike među dobnim skupinama.



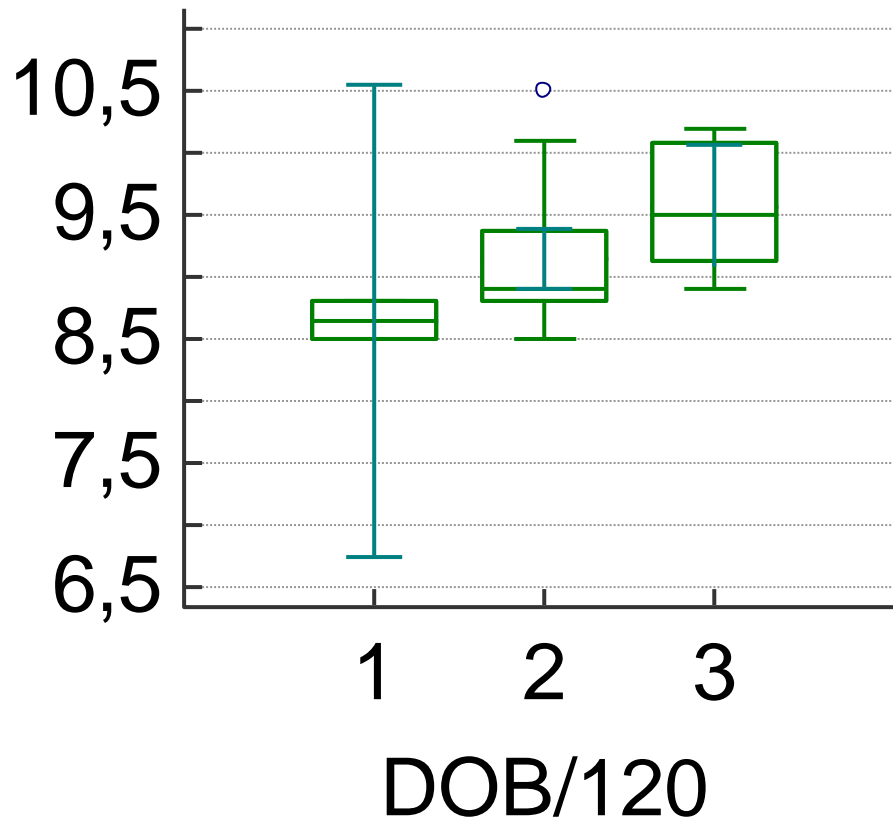
Slika 6: Usporedni grafikon koncentracija glukoza prve, druge i treće skupine u prvom mjerenju (natašte)

U uzorcima plazme nakon 60 minuta 44 trudnice imale su glukozu $\geq 10,0$ mmol/L. Iz prve skupine $n=3$, druge $n=35$ i treće $n=6$: $P=0,946628$ nema statistički važne razlike među skupinama.



Slika 7: Usporedni grafikonz koncentracija glukoza prve, druge i treće skupine mjerene glukoze nakon 60 minuta.

U uzorcima plazme nakon 120 minuta kod 30 trudnica nađena je povišena razina glukoze (8,5 - 11,0 mmol/L). Iz prve skupine: $n=2$, druge: $n=21$ i treće: $n=7$. Statističkom obradom podataka Kruskal-Wallisovim testom $P=0,024155120$ ($<0,05$) i Post-hoc analizom utvrđena je bitna statistička razlika rezultata među dobnim skupinama. Aritmetička sredina koncentracija glukoza prve skupne bila je $x=8,65\pm 2SD$ mmol/L, druge $x=9,14\pm 2SD$ mmol/L i treće $x=9,57\pm 2SD$ mmol/L.



Slika 8: Usporedni grafikonzakonzentracijaglukoza prve, druge i treće skupine mjerene glukoze nakon 120 minuta.

5. RASPRAVA

Gestacijski dijabetes (GD) jest poremećaj metabolizma glukoze i djelovanja inzulina, a prvi put se pojavljuje u trudnoći. Gestacijski dijabetes najčešće nastaje u drugom tromjesečju trudnoće zbog inzulinske rezistencije i povećanih potreba fetusa. Majčina hiperglikemija dovodi do fetalne hiperglikemije i stimulacije beta-stanica fetalne gušterače na veću proizvodnju inzulina. Posteljica ne dopušta prijelaz inzulina od fetusa majci pa se velika količina majčine glukoze metabolizira u fetusu, što dovodi do prekomjernog rasta fetusa, povećane lipogeneze i visceromegalije te tipičnog izgleda novorođenčeta. Zbog svega navedenog donesene su nove smjernice za dijagnozu GD-a koje se potvrđuju izmjerenom glukozom trudnica u samo jednom, dva ili u sva tri mjerenja 5,1 - 6,9 mmol/L natašte, u uzorku nakon 60 minuta $\geq 10,0$ mmol/L ili nakon 120 minuta 8,5 - 11,0 mmol/L, te nas obvezuju da provodimo točan i precizan analitički postupak u našim laboratorijima, čega smo se u medicinskobiokemijskom laboratoriju Doma zdravlja Varaždinske županije uvijek pridržavali. Za sve analitičke postupke pa tako i glukozu postavljeni su kriteriji za ponovni zahtjev izvođenja kalibracije i kontrolnih uzoraka u dvije razine kada bi rezultat kontrolnog uzorka bio izvan prve standardne devijacije.

Obradom rezultata 514 trudnica u razdoblju od 1. travnja do 31. prosinca 2014. godine otkriveno je 189 trudnica sa GD-om ili 36,77 %. Sukladno važećim smjernicama u prvoj vremenskoj točki $n=163/514$ (31,7%), u drugoj 44/514 (8,6%) i trećoj 30/514 (5,8%).

Prema starijim kriterijima za GDM i smjernicama SZO-e OGTT sa 75,0 g glukoze koje su bile su mjerene natašte ($\geq 7,8$ mmol/L) i nakon dva sata ($\geq 7,8$ mmol/L) pojavnost GD iznosila je 8 - 10 % (1).

Rezultati koncentracija glukoza naših trudnica obrađivani su prema dobnim skupinama: prva skupina 18 - 25 godina: GD=30/105 (28,6 %); u drugoj 26 - 35 godina GD=139/354 (39,3 %) i trećoj dobnj skupini 36 - 46 godina GD=20/50. Prosječna starost svih uključenih trudnica bila je 29,5 godina. Najveći je broj trudnica u životnoj dobi 26 - 35 godina 354/514 (68,87 %), a najviše trudnica s GD-om ima povišenu glukozu u samo jednom mjerenju 149/189, 32/198 u dva i svega 8/189 trudnica ima povišenu glukozu u sva tri mjerenja. Prosječna koncentracija glukoze u mjerenju natašte iznosila je $x=5,36\pm 2SD$ mmol/L: prva je skupina imala prosječnu koncentraciju $x=5,3\pm 2SD$ mmol/L, druga $x=5,35\pm 2SD$ mmol/L i treća $x=5,43\pm 2SD$ mmol/L, dakle prisutan je blagi porast razina glukoza u korelaciji s dobi trudnica. U dugom mjerenju prosječna koncentracija glukoza bila je $x=10,68\pm 2SD$ mmol/L; prva skupina $x=10,56\pm 2SD$

mmol/L, druga $x=10,84\pm 2SD$ mmol/L i treća $x=10,65\pm 2SD$ mmol/L. Prosjek koncentracija glukoza u trećem mjerenju iznosio je $x=9,12\pm 2SD$ mmol/L; prve skupine $x=8,65\pm 2SD$ mmol/L, druge skupine $x=9,14\pm 2SD$ mmol/L i treće skupine koja je imala najviši prosjek $x=9,57\pm 2SD$ mmol/L. Statističkom obradom koncentracija glukoza u plazmi nema statistički važne razlike među dobnim skupinama u mjerenju glukoze natašte i nakon 60 minuta. Statistički bitna razlika među dobnim skupinama potvrđena je u mjerenju glukoze nakon 120 minuta. Najviše vrijednosti glukoza treće dobne skupine vjerojatno su posljedica povećane inzulinske rezistencije s porastom životne dobi trudnica.

U ovom istraživačkom radu vrlo visok postotak (36,77 %) trudnica s GD-om mogao bi biti posljedica izvođenja OGTT-a kod trudnica u drugom tromjesečju kod kojih postoji mogućnost da je GD već dijagnosticiran u prvom tromjesečju. Naime, ne znamo jesu li u testiranje uključene i trudnice kod kojih je ranije postavljene dijagnoza pa s obzirom na postrožene kriterije ginekolozi rade još jednu provjeru? Ovakvo razmišljanje moglo bi se potkrijepiti turskim istraživanjem, u kojem je već u prvom tromjesečju dijagnosticirano 11,1 % trudnica te podijeljeno u pet dobnih skupina, dokazana povezanost porasta GD-a uz rastuću dob i hrvatskim istraživanjem kod uspoređivanja pojavnosti GD-a u 24 - 32 tjednu od 23,1 % prema smjernicama IADPSG ($11,1 + 23,1 = 34,2$ %), što bi bilo vrlo slično našem rezultatu od 36,77 %.

Ova studija doprinosi proučavanju prevalencije gestacijskog dijabetesa sukladno važećim smjernicama te daje uvid u učestalost pojave ovog poremećaja prema dobnim skupinama. Prema literaturnim podacima, prevalencija jako varira ovisno o dijagnostičkim kriterijima. Primjenom novih smjernica očekivao se znatan porast prevalencije u odnosu na prethodno razdoblje, čemu doprinosi i sve viša prosječna dob trudnica u suvremenom društvu. Prikazom udjela trudnica s potvrđenom dijagnozom prema novim smjernicama dobiva se uvid u veličinu i raširenost problema gestacijskog dijabetesa, što će pomoći prije svega ginekolozima u ranom prepoznavanju i poduzimanju odgovarajućih koraka u svrhu sprječavanja neželjenih komplikacija i nepovoljnih ishoda.

Nakon uvođenja novih smjernica u razgovoru s nekoliko ginekologa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (PZZ) mišljenja su da su kriteriji malo prestrogi i da će previše žena imati GD. Ginekologinja i endokrinologinja u OB Varaždin bile su mišljenja da je uvođenje ovih smjernica sasvim ispravno. Razina glukoze može se vrlo dobro regulirati pravilnom prehranom i prije potrebe uvođenja inzulina u terapiju, a nakon kontrolirane razine glukoze

rađaju se djeca normalne porođajne težine tako da ne bi trebalo biti razlike u porođajnoj težini novorođenčadi od majki koje nemaju dijagnozu GD-a.

Budući da postoje različiti aspekti probira za GD, međunarodno udruženje za dijabetes i grupa za studije u trudnoći ne preporučuje test glukozom nego predlaže nove kriterije za probir uvodeći razine glukoze koje su manje od 5,1 mmol/L. Svrha ovog probira bila bi detekcija predgestacijskog dijabetesa u visokorizičnoj trudnoći prije 20. tjedna gestacije (34), a uvođenje više manjih obroka pozitivno utječe na smanjenje varijabilnosti glukoze i omogućuje dostupnost prehrane plodu (35).

6. ZAKLJUČCI

U našem istraživačkom radu došli smo do sljedećih zaključaka koji se nadovezuju na laboratorijsku dijagnozu GD-a trudnica prema novim smjernicama s pomoću OGTT-a mjerenjem glukoze natašte te 60 i 120 minuta nakon opterećenja glukozom:

1. Najviše trudnica uključenih u istraživanje bilo je u životnoj dobi 26 - 35 godina $n = 354/514$ (68,9 %).
2. GD je dijagnosticiran $n = 189/514$ (36,77 %) trudnica, natašte $163/514$ (31,7%), nakon 60 minuta $44/514$ (8,6%) i u vremenskoj točki 120 minuta $30/514$ (5,8%).
3. Najviše trudnica s GD-om imalo je povišenu samo jednu od tri mjerene glukoze $n = 149/189$ (78,8%), dvije povišene vrijednosti imalo $n = 32/189$ (16,9%) i u sva tri mjerenja svega $n = 8/189$ (4,2%) trudnica.
4. Prosječne koncentracije glukoza izmjerene natašte svih dobnih skupinama iznosile su $x=5,36\pm 2SD$ mmol/L, nakon 60 minuta $x=10,68\pm 2SD$ mmol/L i nakon 120 minuta $x=9,12\pm 2SD$ mmol/L.
5. Najvišu prosječnu koncentraciju glukoza natašte $x=5,43\pm 2SD$ mmol/L imale su najstarije trudnice (3. skupina).
6. Najvišu prosječnu koncentraciju glukoza nakon 60 minuta $x=10,86\pm 2SD$ mmol/L imale su trudnice druge skupine (26 - 35 godina).
7. Najvišu prosječnu koncentraciju glukoza nakon 120 minuta $x=9,57\pm 2SD$ mmol/L imale su najstarije trudnice (3. skupina).
8. GD je kao poremećaj metabolizma glukoze i djelovanja inzulina, koji se prvi put pojavljuje u trudnoći, zbog bitnog utjecaja na razvoj ploda i posljedica na majku važno pravodobno dijagnosticirati; to se postiže, upravo sukladno novim smjernicama, laboratorijskim mjerenjem glukoze natašte u prvom tromjesečju trudnoće i OGTT-om u drugom tromjesečju gestacijske dobi kod trudnica koje su u prvom tromjesečju imale razinu glukoze $< 5,1$ mmol/L.
9. Osvrtom na dobiveni rezultat prevalencije GD-a od 36,77% (ranije 8-10%), nove smjernice zbog strožih kriterija za prihvatljive razine glukoze i povećanog broja mjerenja glukoze u plazmi trudnica uzrokom su znatnog porasta pojavnosti GD-a u našoj populaciji.

10. Statističkom obradom podataka utvrdili smo korelaciju između pojavnosti GD-a i razina izmjerene glukoze s rastućom dobi trudnica (1. 28,57 % GD, 2. 39,27 % 3. 20/55).

7. LITERATURA

1. Delmiš J, Ivanišević M. Dijabetes u trudnoći, Medias d.o.o., 2002.
2. Erjavec K, Poljičanin T, Matijević R. Impact of the Implementation of New WHO Diagnostic Criteria for Gestational Diabetes Mellitus on Prevalence and Perinatal Outcomes: A Population-Based Study. *J Pregnancy*. 2016; 2016. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5209627/>
3. Laboratorijska dijagnostika šećerne bolesti u trudnoći - Standardni laboratorijski postupak. 2013., <http://www.hkmb.hr>. pristupljeno 14.3.2015.
4. International Association for the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-682.
5. World Health Organisation (WHO): Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy, 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf?ua=1%2520%2520, pristupljeno 15.01.2015.
6. Čvorišćec D, Čepelak I. Štrausova medicinska biokemija, Medicinska naklada 2009. p.116-120.
7. Barbara Mlinar, Janja Marc, Marija Pfeifer. Molekularni mehanizmi inzulinske rezistencije, pretilosti i metaboličkog sindroma. *Biochemia Medica* 2006; 16(1): 8-24.
8. Ornoy A, Reece EA, Pavlinkova G, Kappen C, Miller RK. Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015; 105 (1): 53-72.
9. Usta, A, Usta CS, Yildiz A, Ozcaglayan R, Dalkiran ES, Savkli A, Taskiran M. Frequency of fetal macrosomia and the associated risk factors in pregnancies without gestational diabetes mellitus. *The Pan African Medical Journal*. 2017; 26: 62.
10. 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 (7): 1396-9.
11. Goueslard A, Cottenet J, Mariet AS, Sagot P, Petit JM, Quantin C. Early screening for type 2 diabetes following gestational diabetes mellitus in France: hardly any impact of the 2010 guidelines. *Acta Diabetologia*. 2017; 54 (7): 645–651.
12. Beharier O, Sergienko R, Kessous R, Szaingurten-Solodkin I, Walfisch A, Shusterman E, Tsumi E, Sheiner E. Gestational diabetes mellitus is a significant risk factor for long-term ophthalmic morbidity. *Archives Gynecology Obstetrics*. 2017; 295(6): 1477-1482.

13. Rendtorff R, Hinkson L, Kiver V, Lisa Dröge LA, Henrich W. Pregnancies in Women aged 45 Years and Older – a 10-Year Retrospective Analysis in Berlin. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2017; 77(3): 268–275
14. Dmitrovic R, Katcher HI, Kunselman AR, Legro RS. Continuous glucose monitoring during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2011; 118(4): 878-885.
15. Petrović O, Belci D. A critical appraisal and potentially new conceptual approach to screening and diagnosis of gestational diabetes. *J Obstet Gynaecol.* 2017; 37(6): 691-699
16. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse
17. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes; 1990. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2183610>, pristupljeno 16.3.2015.
18. Pregnancy in women with type 2 diabetes: an uncertain prognosis; 2004. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15223981>, pristupljeno 20.3.2015.
19. Pereira T, Moyce B, Kereljuk S, Dolinsky V; Influence of maternal overnutrition and gestational diabetes on the programming of metabolic health outcomes in the offspring: experimental evidence; *Biochem Cell Biol.* 2015;93:438-51 .
20. Beberović E. Utjecaj glikemije i lipidemije dijabetičnih trudnica na metabolizam ugljikohidrata i lipida fetusa, doktorska disertacija; 2013. http://medlib.mef.hr/1879/1/Berberovic_E_disertacija_rep_1879.pdf, pristupljeno 14.3.2015.
21. Ornoy A, Reece EA, Pavlinkova G, Kappen C, Miller RK. Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: Congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2015; 105:53-72.
22. Đelmiš J, Ivanišević M, Juras J, Herman M. Dijagnoza hiperglikemije u trudnoći. *Gynaecol Perinatol* 2010;19:86–89
23. Aktün HL, Uyan D, Yorgunlar B, Acet M. Gestational diabetes mellitus screening and outcomes. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2015;16:25-29.
24. Bez navedenih autora. Gestational diabetes mellitus: Berlin and beyond. *Journal of Pakistan Medicine Association.* 2017; 67 (4): 641-644. Dostupno na: <http://jpma.org.pk/PdfDownload/8173.pdf>
25. Berlinska deklaracija – zajednička inicijativa za promjenu politika u svrhu ranog otkrivanja tipa 2 dijabetesa. Dostupno na: <http://www.diabeteitalia.it/files/files/Early%20Action%20-%20Berlin%20Declaration%20-%20under%20embargo.pdf>.

26. Wong Vincet W, Lin A, Hamish R. Adopting the new World Health Organisation diagnostic criteria for gestational diabetes: How the prevalence changes in a high-risk region in Australia. *Diabetes Research Clinical Practice*. 2017; (129):148-153
27. Booth GL, Luo J, Park AL, Feig DS, Moineddin R, Ray JG. Influence of environmental temperature on risk of gestational diabetes. *Canadian Medical Association Journal*. 2017; 189(19): E682-E689.
28. Karcaaltincaba D, Calis P, Ocal N, Ozek A, Altug Inan M, Bayram M. Prevalence of gestational diabetes mellitus evaluated by universal screening with a 75-g, 2-hour oral glucose tolerance test and IADPSG criteria. *International Journal Gynecology and Obstetrics*. 2017; 138(2):148-151.
29. Djelmis J, Pavić M, Mulliqi Kotori V, et. al. Prevalence of gestational diabetes mellitus according to IADPSG and NICE criteria. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016; 135(3): 250-254.
30. Borgen, I, Garnweidner-Holme LM, Jacobsen AF, et al. Smartphone application for women with gestational diabetes mellitus: a study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2017; 7(3): 1-8. Dostupno na: <http://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/7/3/e013117.full.pdf>
31. Radovanovic PB, Kocijancic M. How well are pregnant women in Croatia informed about the oral glucose tolerance test? *Biochemia Medica (Zagreb)*. 2015; 25(2): 230-236. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4470100/>
32. GLUCOSE; OLYMPUS, Upute proizvođača za izvođenje testa. 2004.
33. Lovrenčić MV, Honović L, Kralik S, et. al. Redefinition of gestational diabetes mellitus: implications for laboratory practice in Croatia. *Biochemia Medica (Zagreb)*. 2013; 23(1): 7-11. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3900087/>
34. Petrović O. How should we screen for gestational diabetes? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014; 26(2): 54-60.
35. Kizirian NV, Goletzke J, Brodie S, Atkinson FS, Markovic TP, Ross GP, Buyken A, Brand-Miller JP. Lower glycemic load meals reduce diurnal glycemic oscillations in women with risk factors for gestational diabetes. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2017; 5(1): 1-8.

8. POPIS SKRAĆENICA

ACTH	adenokortikotropni hormon
ADP	adenozin-difosfat
ATP	adenozin-trifosfat
BMI	(<i>engl. body mass indeks</i>) indeks tjelesne mase
FPG	(<i>engl. fasting plasma glucose</i>) glukoza u plazmi natašte
G6P-D	glukoza-6-fosfat-dehidrogenaza
GAD	dekarboksilaza glutaminske kiseline
GD	gestacijski dijabetes
HbA1c	glikolizirani hemoglobin
HCG	(<i>engl. Human chorionic gonadotropin</i>) ljudski korionski gonadotropin
hGH	(<i>engl. Human growth hormon</i>) hormon rasta
HK	heksokinaza
HPL	(<i>engl. Human placental lactogen</i>) ljudski placentni laktogen
IADPSG	<i>International Association for the Diabetes and Pregnancy Study Groups</i>
IR	inzulinska rezistencija
KF	kalijev fluorid
MAM	laboratorijski informacijski sustav
MCP-1	monocitni kemoatraktantni protein-1
Na ₂ EDTA	natrij-etilendiamintetraoctena kiselina
NADP ⁺	nikotinamid adenin dinukleotid fosfat
NADPH	nikotinamid adenin dinukleotid hidrogen fosfat
NICE	<i>National Institute for Care Excellence</i>
OB	opća bolnica
OGTT	(<i>engl. oral glucose tolerance test</i>) test opterećenja glukozom
PZZ	primarna zdravstvena zaštita
RDS	(<i>engl. Respiratory Distress Syndrome</i>) respiratorni distres sindrom
SD	(<i>engl. Standard deviation</i>) standardna devijacija
SE	(<i>engl. Standard error</i>) standardna pogreška

SZO Svjetska zdravstvena organizacija

SŽS središnji živčani sustav

TNF- α (*engl. Tumor necrosis factor* – alfa) tumor nekroze faktor alfa

UV (*engl. Ultraviolet*) ultraljubičasto svjetlo