

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Lora Legen

NOVOROĐENČAD MAJKI S DIJABETESOM

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Lora Legen

NOVOROĐENČAD MAJKI S DIJABETESOM

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

Mentorica rada: doc.dr.sc. Iva Bilić Čače, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ na Katedri za pedijatriju Medicinskog fakulteta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc.dr.sc. Srećko Severinski, dr.med.
2. prof.doc.dr.sc. Jelena Roganović, dr.med.
3. doc.dr.sc. Ana Milardović, dr.med.

Rad sadrži 48 stranica, 6 tablica, 1 sliku i 46 literaturna navoda.

ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj divnoj obitelji koja mi je pružala bezuvjetnu ljubav i podršku, bila najveći oslonac i uvijek vjerovala u mene.

Posebnu zahvalu upućujem svojoj mentorici, doc.dr.sv. Ivi Bilić Čače, dr. med. na trudu, pristupačnosti, otvorenosti i strpljenju koju mi je pružila tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Također zahvaljujem svim svojim prijateljima koji su mi upotpunili studentski život, uvijek bili puni kreativnih ideja te pružali trenutke radosti tijekom mog obrazovanja.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. KLASIFIKACIJA DIJABETESA.....	2
1.2. EPIDEMIOLOGIJA.....	3
1.3. KLINIČKA SLIKA.....	4
1.4. DIJAGNOZA.....	5
1.5. LIJEČENJE.....	6
2. SVRHA RADA.....	7
3. GESTACIJSKI DIJABETES MELITUS.....	8
3.1. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI.....	9
3.2. PROBIR.....	11
3.3. LIJEČENJE TRUDNICA S GESTACIJSKIM DIJABETESOM.....	14
4. UČINCI MAJČINE HIPERGLIKEMIJE NA FETUS.....	16
5. UČINCI MAJČINE HIPERGLIKEMIJE NA NOVOROĐENČAD.....	18
5.1. KONGENITALNE MALFORMACIJE.....	19
5.2. PRIJEVREMENI POROĐAJ.....	20
5.3. MAKROSOMIJA.....	21
5.4. RESPIRATORNI DISTRES SINDROM.....	23
5.5. HIPOGLIKEMIJA, HIPOKALCEMIJA I HIPOMAGNEZEMIJA.....	24
5.5.1. Hipoglikemija.....	24
5.5.2. Hipokalcemija.....	28
5.5.3. Hipomagnezemija.....	29
5.6. POLICITEMIJA I SINDROM HIPERVISKOZNOSTI.....	30
5.7. HIPERBILIRUBINEMIJA.....	31
5.8. PERINATALNA ASFIKSIJA.....	33
5.9. NISKE ZALIHE ŽELJEZA.....	35
5.10. KARDIOMIOPATIJA.....	36
6. POSTUPANJE S NOVOROĐENČETOM MAJKE S DIJABETESOM.....	37
7. RASPRAVA.....	38
8. ZAKLJUČCI.....	39
9. SAŽETAK.....	41

10.	SUMMARY	42
11.	LITERATURA	43
12.	ŽIVOTOPIS	48

POPIS KRATICA I AKRONIMA

ITM – indeks tjelesne mase

BW – body weight(težina djeteta pri rođenju)

DM – dijabetes melitus

DORV – desna klijetka s dva izlaza

GCT – glucose challenge test

GD – gestacijska dob

GDM – gestacijski dijabetes melitus

GUK – glukoza u krvi

HbA1c – glikozilirani hemoglobin

hCS – humani korionski somatotropni hormon

hPL – humani placentni laktogen

oGTT – oralni glukoza test tolerancije

OR – omjer koeficijenta

PDA – perzistentni duktus arteriozus

PTH – paratireoidni hormon

RDS – respiratorni distres sindrom

SZO – svjetska zdravstvena organizacija

TGA – transpozicija velikih arterija

UGT - uridin difosfat – glukuronil transferaza

VSD – defekt ventrikularnog septuma

1. UVOD

Šećerna bolest (Diabetes Mellitus, DB) je najčešća metabolička bolest čija je najznačajnija karakteristika prisutnost povišene razine glukoze u krvi (hiperglikemija). Hiperglikemija, ovisno o kojem tipu dijabetesa se radi, nastaje zbog poremećaja u izlučivanju ili poremećaja u djelovanju inzulina. Inzulin je vitalno važan hormon kojeg proizvode beta-stanice gušterače, a glavna uloga mu je prijenos glukoze u stanice. Kronična hiperglikemija može dovesti oštećenja i popuštanja funkcije različitih organa, a posebice oka, bubrega, srca i krvnih žila i perifernih živaca. Međutim, važno je naglasiti da se uz pravilno i adekvatno liječenje može značajno poboljšati kvaliteta i produljiti očekivani životni vijek. (1)

Dijabetes se može javiti i u trudnoći te tada dolazi do povećanog rizika od razvoja fetalnih, neonatalnih i dugoročnih komplikacija kod novorođenčeta. Dijabetes kod trudnica može biti pregestacijski (dijabetes tipa 1 ili tipa 2 dijagnosticiran prije trudnoće), gestacijski dijabetes melitus (GDM) (tip dijabetesa koji se prvi put javlja u trudnoći sa stopom prevalencije od približno 7,5%) ili „manifestni dijabetes“ u trudnoći (pregestacijski dijabetes koji nije prepoznat prije trudnoće). (2,3)

1.1. KLASIFIKACIJA DIJABETESA

Postoje dvije glavne skupine dijabetesa, DM tip 1 i DM tip 2. DM tip 1 najčešće je posljedica neke autoimunosne bolesti te ga karakterizira potpun ili gotovo potpun izostanak izlučivanja inzulina iz gušterače. Budući da se taj tip dijabetesa najčešće pojavljuje rano u djetinjstvu, poznat je i pod nazivom „juvenilni dijabetes“. Uglavnom počinje akutno, kroz par dana ili tjedana tijekom kojih se odvijaju 3 glavna patofiziološka procesa: porast GUK, povećana i ubrzana mobilizacija masti za energiju i potrošnja tjelesnih proteina. DM tip 2 učestaliji je od tipa 1 i od njega boluje više od 90% svih dijabetičara. On je karakteriziran rezistencijom na inzulin, odnosno smanjenom osjetljivošću tkiva na učinke inzulina. Dijabetes tipa 2 javlja se najčešće nakon tridesete godine života te mu je tijekom razvitka postepen. Međutim, u zadnje vrijeme sve veći broj mladih osoba boluje upravo od tog oblika dijabetesa zbog porasta pretilosti u populaciji, što je ujedno i jedan od glavnih rizičnih faktora za razvitak DM tipa 2. (4) Ostali, nešto rjeđi tipovi dijabetesa navedeni su u tablici 1.(5)

Tablica 1: Tipovi dijabetesa(5)

Dijabetes tip 1
Dijabetes tip 2
Hibridni oblici dijabetesa
Imunološki posredovan dijabetes u odraslih
Dijabetes tip 2 sklon ketozi
Ostali specifični tipovi
Monogeniski dijabetes

- monogeniski defekti funkcije β - stanica
- monogeniski defekti inzulina
Bolesti egzokrinog djela gušterače
Endokrini poremećaji
Bolesti inducirane lijekovima ili drogama
Infekcije
Rijetki specifični oblici imunološki posredovanog dijabetesa
Ostali genetski sindromi povezani s dijabetesom
Neklasificirajući dijabetes
Ova kategorija se koristi povremeno kada ne postoji točna dijagnoza
Hiperglikemija prvi put ustanovljena tijekom trudnoće
Manifestni dijabetes u trudnoći
Gestacijski dijabetes melitus

1.2. EPIDEMIOLOGIJA

Dijabetes se još naziva i „globalna epidemija“ budući da zahvaća sve populacije i sve regije svijeta. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) procjenjuje da je u 2014. godini bilo 422 milijuna odraslih osoba s dijabetesom. Prevalencija dijabetesa kod odraslih od 1980. godine bilježi porast s 4,7% na 8,5% u 2014. godini, pri čemu je najveći porast bio u nisko i srednjerazvijenim zemljama. Osim toga, Međunarodna federacija dijabetesa (engl. *International Diabetes Federation*) procjenjuje da u svijetu 1,1 milijuna djece i adolescenata u dobi od 14-19 godina ima DM1. Bez intervencija koje

imaju za cilj zaustaviti porast dijabetesa, smatra se da će do 2045. živjeti najmanje 629 milijuna ljudi s dijabetesom. Hiperglikemija uzrokuje gotovo 4 milijuna smrti svake godine, a IDF procjenjuje da je godišnja globalna potrošnja za zdravstvo u liječenju dijabetesa među odraslima u 2017. godini iznosila 850 milijardi USD. (6).

Dijabetes ne utječe samo na oboljele od te bolesti, već ima učinka i na njihove obitelji te na društvo u cjelini. Također ima široke socio-ekonomske posljedice koje su najviše izražene u zemljama sa srednjim i niskom dohotkom, u kojima dijabetes često prate druge bolesti. (5)

1.3.KLINIČKA SLIKA

Kakva će biti klinička slika, ponajprije ovisi o kojem tipu dijabetesa je riječ. Novootkriveni bolesnici s DM1 najčešće imaju karakterističan trijas simptoma, a to su obilno mokrenje(poliurija), pojačana žeđ(polidipsija), pojačan tek(polifagija) te vrlo često gube na tjelesnoj težini. U žena se zna javiti svrbež spolnih organa, postoji progresivni umor, imunitet organizma je smanjen, te se mogu pojaviti gnojni prištići i ekcem na koži. Nerijetko prvi pokazatelj neprepoznatog dijabetesa je dijabetička ketoacidoza koja se može javiti i kod osoba s već dijagnosticiranom bolešću u slučaju prestanka uzimanja inzulinske terapije ili tijekom neke akutne infekcije koja oslabljuje organizam. Ketoacidoza je akutna komplikacija dijabetesa i životno ugrožavajuće alarmantno stanje ako se s liječenjem ne počne na vrijeme. Razvija se zbog manjka inzulina uslijed čega dolazi do lipolize i ketogeneze te posljedičnog nakupljanja acetona i acetoctene kiseline i poremećenog acidobaznog stanja. Obilježena je hiperglikemijom, metaboličkom acidozom i hiperketonemijom. U početku dijabetička ketoacidoza započinje karakterističnim simptomima hiperglikemije (polidipsija,poliurija,polifagija) uz izrazitu mučninu, povraćanje i abdominalne bolove. Uslijed

razvitka dehidracije i acidoze javljaju se hipotenzija, tahikardija te karakteristično duboko i ubrzano disanja (Kussmaulovo disanje) i specifični zadah po acetonu. Ako se s liječenjem ne započne na vrijeme, može doći do kome ili čak smrtnog ishoda. Osnovu liječenja čini intravenska nadoknada tekućine, elektrolita i inzulina. (1,7)

Simptomi DM2 često znaju biti odsutni ili prisutni u blagom obliku te se bolest često otkrije slučajno pri laboratorijskoj dijagnostici neke druge bolesti. Zbog toga velik broj bolesnika u trenutku dijagnoze DM2 već ima razvijene dijabetičke komplikacije. (1)

1.4. DIJAGNOZA

Trenutno se preporučuju četiri dijagnostička testa za otkrivanje dijabetesa, a to su: mjerenje GUK na tašte, 2-satno mjerenje GUK nakon opterećenja sa 75 g oralnog testa tolerancije na glukozu (oGTT); mjerenje HbA1c; te nasumično mjerenje GUK uz prisutnost znakova i simptoma dijabetesa. Osobe koji natašte imaju vrijednosti GUK $\geq 7,0$ mmol / L (126 mg / dl), vrijednost 2-satne GUK nakon opterećenja oGTT-om $\geq 11,1$ mmol / L (200 mg / dl) (5), HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol / mol); ili slučajnu glukozu u krvi $\geq 11,1$ mmol / L (200 mg / dl) uz prisutnost znakova i simptoma smatra se da imaju dijabetes. Ako su povišene vrijednosti otkrivene kod asimptomatskih osoba, preporučuje se ponoviti testiranje istim testom.

Dijagnoza dijabetesa ima važne posljedice za pojedince, ne samo na njihovo zdravlje, već i zbog potencijalne stigme koju dijagnoza dijabetesa može donijeti te posljedično utjecati na njihovo zapošljavanje, zdravstveno i životno osiguranje, vozački status, socijalne mogućnosti te također ima druge kulturne i etičke posljedice. (5)

1.5.LIJEČENJE

U liječenje dijabetesa spada edukacija bolesnika, dijabetička prehrana, tjelesna aktivnost, oralni hipoglikemici i inzulin. Edukacija bolesnika provodi se radi uklanjanja smetnji i sprječavanja nastanka kasnih komplikacija uspostavljanjem adekvatne metaboličke ravnoteže , uključivanja osobe u svakodnevni društveni život, a kod djece zbog osiguravanja tjelesnog i duševnog razvoja. Dijabetička prehrana mora biti strogo regulirana i u osoba s dijabetesom pojedinačno određena s obzirom na prehrambene navike i druge faktore vezane uz način života. Preporučuju se sladila kao nadomjesci šećera za razgradnju kojih nije potreban inzulin(sorbitol, ksilit, fruktoza), uzimanje povećanog udjela vlakana u hrani, izbjegavanje hrane s koncentriranim ugljikohidratima i mastima te alkohola. Tjelesna aktivnost djeluje pozitivno na metabolizam glukoze u organizmu te je svakoj osobi s dijabetesom potrebno propisati određeni oblik tjelovježbe, ovisno o prisutnosti komplikacija, težini, dobi i sl. Prije svega preporučuju se aerobne, izotonične aktivnosti(plivanje, vožnja biciklom, trčanje i sl.) Bolesnicima koji ne reaguju na terapiju inzulinom tj. s inzulin – neovisnim tipom dijabetesa uz osnovne principe liječenja dodaju se peroralni lijekovi kao što su: derivati sulfonilureje, bigvanidi, inhibitori alfa- glukozydaze, tiazolidindioni te derivati benzojeve kiseline, odnosno glinidi. Indikacije za primjenu inzulina u dijabetesu jesu: osobe s inzulin – ovisnim tipom šećerne bolesti, osobe s inzulin – neovisnim tipom šećerne bolesti u kojih se nije uspjela postići zadovoljavajuća regulacija razine glikemije uz primjenu osnovnih principa liječenja i uz dodatak oralnih hipoglikemika, hitna stanja(ketoacidoza, hiperosmolarna koma te osobe koje su na oralnim hipoglikemicima u vrijeme težih infekcija ili za vrijeme kirurških zahvata. (1)

2. SVRHA RADA

Svrha ovog diplomskog rada je ukazati na problematiku koju predstavlja dijabetes u trudnoći i koje komplikacije i posljedice to stanje može ostaviti na novorođenče majke dijabetičarke. Osim toga, tema obuhvaća i detaljnije opisuje probirne testove i dijagnostičke kriterije gestacijskog dijabetesa uz pomoć kojih je moguće rano identificiranje trudnica s dijabetesom i pravovremeno liječenje čime se smanjuje rizik za razvitak komplikacija novorođenčeta od kojih će svaka zasebno biti pobliže opisana i objašnjena u daljnjem tekstu.

3. GESTACIJSKI DIJABETES MELITUS

GDM je oblik dijabetesa koji se prvi put javlja tijekom trudnoće i to najčešće tijekom 2. ili 3. trimestra. Trudnoća je sama po sebi tzv. dijabetogeno stanje zbog prisutnosti visokih koncentracija određenih hormona, posebice estrogena, humanog placentalnog laktogena(hPL) i humanog korionskog somatotropnog hormona(hCS). Ako funkcija gušterače kod trudnice postane nedovoljna za prevladavanje inzulinske rezistencije povezane s trudnoćom, javlja se GDM. Prevalencija GDM-a u Hrvatskoj je 4,67 %, a u svijetu 3 – 8 %. Posljednjih desetak godina prevalencija u Hrvatskoj se povećala čak četiri puta kao posljedica povećanja prevalencije ključnih faktora rizika za razvoj GDM-a, snižavanja graničnih vrijednosti glukoze u krvi za postavljanje dijagnoze GDM-a sukladno najnovijim smjernicama te zbog kvalitetnijeg i pouzdanijeg bilježenja podataka u prijave poroda.(8) Čimbenici rizika koji pogoduju nastanku GDM-a jesu starija dob majke(>30 godina), pretilost, obiteljska anamneza dijabetesa, značajno povećanje tjelesne težine u trudnoći, makrosomija u opstetričkoj anamnezi, glikozurija kod prvog prenatalnog posjeta, trigliceridi >2,82 mmol/L, tjelesna neaktivnost, arterijska hipertenzija, paritet, višeploidne trudnoće. Dugoročno gledano, trudnice s GDM imaju povećan rizik za razvitak dijabetesa tipa 2, kao i dijabetesa tipa 1 i kardiovaskularnih bolesti. Njihova djeca također su u opasnosti od razvitka dugoročnih posljedica, kao što su pretilost, oslabljena tolerancija na glukozu, hipertenzija ili metabolički sindrom. Međutim, ranim otkrivanjem GDM-a te pravodobnim liječenjem i promjenom životnih navika uvelike se može spriječiti nastanak navedenih komplikacija. (9)

3.1. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI

2008. godine u Pasadeni održana je međunarodna konferencija pod pokroviteljstvom IADPSG(engl. *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group*) koja je definirala nove kriterije za dijagnozu GDM. Raspravljajući o rezultatima HAPO studije(engl. *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes study*) i drugih studija koje su pokazale slične rezultate, predloženi su i prihvaćeni novi kriteriji za dijagnozu GDM-a i manifestnog dijabetesa u trudnoći. GDM se dijagnosticira kada je GUK natašte $\geq 5,1$ mmol/L , i/ili GUK jedan sat nakon opterećenja sa 75 g glukoze oGTT-om $\geq 10,0$ mmol/L, i/ili GUK dva sata nakon opterećenja sa 75 g glukoze oGTT-om $\geq 8,5$ mmol/L(tablica 2.). S druge strane, manifestni dijabetes u trudnoći se dijagnosticira kada je GUK natašte ≥ 7 mmol/L, i/ili HbA1c $\geq 6,5\%$, i/ili ako je slučajni nalaz koncentracije glukoze 11,1 mmol/L(tablica 3.). Ako je slučajni nalaz koncentracije glukoze u plazmi veći od 11,1 mmol/L trebalo bi ga potvrditi određivanjem HbA1c ili glukoze na tašte. Osim toga, propisane su i smjernice za otkrivanje i dijagnozu hiperglikemijskih poremećaja u trudnoći(tablica 4.).(10)

Tablica 2. Kriteriji za dijagnozu gestacijskog dijabetesa s opterećenjem 75-g glukoze za oGTT*(11)

Vrijeme uzorkovanja krvi i mjerenje razine glukoze	IADPSG(razina glukoze u krvi)	SZO
Natašte(mmol/L)	$\geq 5,1$	$\geq 5,1$
Nakon 1 h(mmol/L)	$\geq 10,0$	$\geq 10,0$
Nakon 2 h(mmol/L)	$\geq 8,5$	$\geq 8,5$

*Dijagnoza GDM-a se postavlja ako je jedna ili više vrijednosti jednaka ili veća od navedenih

IADPSG - *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*

SZO – *Svjetska zdravstvena organizacija*

OGTT – oralni glukoza test tolerancije

Tablica 3. Kriteriji za dijagnozu manifestnog dijabetesa u trudnoći(11)*

Koncentracija glukoze natašte(mmol/L)	$\geq 7,0$
HbA1c(%)	$\geq 6,5$
Slučajni nalaz glukoze(mmol/L)	$\geq 11,1$

*Dijagnoza se postavlja ukoliko je jedna ili više vrijednosti jedna ili viša od navedenih

Tablica 4. IADPSG smjernice za otkrivanje i dijagnozu hiperglikemijskih poremećaja u trudnoći(10)

PRVA KONTROLA U TRUDNOĆI
- svim trudnicama ili samo onima s visokim rizikom za dijabetes(ovisno o učestalosti dijabetesa u pojedinim populacijama) izmjeriti glukoza natašte, HbA1c ili slučajni nalaz glukoze
1. Ako se dijagnosticira manifestni dijabetes – liječenje i praćenje je kao i za pregestacijski dijabetes(dijabetes koji je postojao i prije trudnoće)
2. Ako se manifestni dijabetes ne dijagnosticira, a vrijednosti glukoze su: - natašte u opsegu u $\geq 5,1$ mmol/L - 6,9 mmol/L dijagnosticira se GDM - natašte $< 5,1$ mmol/L, potrebno je između 24. i 28. tjedna trudnoće učiniti oGTT sa 75 g glukoze
OGTT sa 75 g glukoze između 24. i 28. tjedna trudnoće – dijagnoza GDM-a

- provodi se 2-satni oGTT sa 75 g glukoze kod onih trudnica kod kojih nije dijagnosticiran manifestni dijabetes ili GDM ranije u trudnoći te dobiveni rezultati mogu upućivati na:
1. Manifestni dijabetes – ako je koncentracija glukoze natašte $\geq 7,0$ mmol/L
2. GDM - ako je jedna ili više vrijednosti veća ili jednaka od graničnih(tablica 2)
3. Uredan nalaz - ako su sve vrijednosti niže od graničnih(tablica 2)

IADPSG - *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*

GDM – gestacijski dijabetes melitus

OGTT – oralni glukoza tolerans test

3.2.PROBIR

Probir je postupak kojem je cilj identificirati neprepoznate bolesti u naizgled zdravoj, asimptomatskoj populaciji pomoću testova, pregleda ili drugih postupaka koji se mogu brzo i lako primijeniti na ciljanu populaciju.(12) Probir i dijagnostičko testiranje dijabetesa provodi se jer rano identificiranje trudnica s dijabetesom, praćeno odgovarajućom terapijom, može uvelike smanjiti morbiditet i mortalitet fetusa i majke te omogućava bolji ishod trudnoće. Testovi probira trebaju biti visoko osjetljivi, specifični, jednostavni, jeftini i dobro definirani. Većina najčešće korištenih probirnih i dijagnostičkih testova uključuje ispijanje hiperosmolarnih napitaka koji sadrže određenu količinu glukoze, nakon čega slijedi mjerenje glukoze u krvi. Nijedan od ovih testova nije povezan s ozbiljnim štetnim učincima na majku ili fetus.

Testiranje se može obaviti već prilikom prvog posjeta ginekologu ako postoji visoki stupanj sumnje da trudnica ima nedijagnosticirani dijabetes. Ukoliko probir u ranoj trudnoći nije proveden ili ako je rano testiranje negativno, probir se provodi u razdoblju od 24. do 28. tjedna gestacije jer u tom periodu dolazi do naglog porasta inzulinske rezistencije.

Postoje dvije metode probira za GDM, „one step“ i „two step“ protokol. „Two step“ protokol najrašireniji je pristup za identificiranje trudnica s GDM-om u Sjedinjenim Američkim Državama. Prvi korak uključuje tzv. glucose challenge test (GCT) s 50 g glukoze koji se može izvesti u bilo koje doba dana i trudnica ne mora biti natašte. Nakon sat vremena od opterećenja tim testom mjeri se GUK te ukoliko iznosi $\geq 7,8$ mmol/L, smatramo da je test pozitivan. Trudnice koje su pozitivne na prethodni test, prelaze na drugi korak, 3-satni oGTT uz opterećenje sa 100 g glukoze koji je ujedno i dijagnostički test za GDM. „One step“ protokol pojednostavljuje dijagnostičko testiranje izvođenjem samo dvosatnog oGTT-a sa 75g(trudnica mora biti natašte). Probir može biti univerzalan i obuhvatiti sve trudnice ili samo one s rizičnim čimbenicima za GDM. Prema smjernicama ACOG-a probir za GDM provodi se kod svih trudnica „two step“ protokolom(tablica 5). Prema smjernicama SZO i IADPSG-a probir za GDM je univerzalan i temelji se na „one step“ protokolu(tablica 2).(9,13) Hrvatsko društvo za perinatologiju prihvatilo je preporuke IADPSG te prema njima razradilo postupnik za probir i dijagnozu hiperglikemijskim poremećaja u trudnoći.(14)

Tablica 5. ACOG „two step“ protokol za probir i dijagnozu GDM(9)

PRVI KORAK
1. Primijeniti GCT s 50 g glukoze bez obzira na doba dana
2. Izmjeriti koncentraciju glukoze u plazmi
3. Ukoliko je koncentracija glukoze $\geq 7,5$ mmol/L* ili $\geq 7,8$ mmol/L, povišena je i zahtijeva primjenu oGTT-a uz opterećenje sa 100g glukoze.
DRUGI KORAK
1. Izmjeriti koncentraciju glukoze u plazmi natašte
2. Primijeniti oGTT uz opterećenje sa 100g glukoze
3. Izmjeriti koncentraciju glukoze u plazmi jedan, dva i tri sata nakon opterećenja glukozom
4. Test se smatra pozitivnim ukoliko su koncentracije glukoze povišene u dvije ili više vremenske točke. Carpenter i Coustan (tablica 5) predložili su najčešće korištene pragove za definiranje povišenih vrijednosti. 2017. godine ACOG je izjavio da se za dijagnozu GDM-a može koristiti čak jedna abnormalna vrijednost.

* Donji prag(7,5 mmol/L) omogućuje veću osjetljivost, ali rezultiralo bi s više lažnih pozitivnih rezultata, stoga se on uzima u obzir kod populacija s većom stopom prevalencije GDM(crna rasa, populacija američkih indijanaca)

ACOG - *American College of Obstetricians and Gynecologists*

GDM – gestacijski dijabetes melitus

GCT - glucose challenge test

OGTT – oralni glukoza test tolerancije

3.3. LIJEČENJE TRUDNICA S GESTACIJSKIM DIJABETESOM

Promjena stila života bazirana na pravilnoj prehrani i redovitoj fizičkoj aktivnosti uz nadzor porasta tjelesne težine tijekom trudnoće u početku čini osnovu terapije GDM-a.(15) Glavni ciljevi uravnotežene i strogo regulirane prehrane jesu uspostava kontrole majčine glikemije, kontrola izloženosti fetusa majčinoj hiperglikemiji i smanjenje potrebe za uvođenjem lijekova u terapiju GDM-a. Za žene s normalnim indeksom tjelesne mase (ITM = 20 – 25 kg/m²) dnevni kalorijski unos iznosi 30 kcal/kg tjelesne mase, za žene s prekomjernim ITM-om (25 – 30 kg/m²) 22 do 25 kcal/kg, a za pretila žene (ITM ≥ 30 kg/m²) 12 do 14 kcal/kg tjelesne mase dnevno. U prva tri mjeseca trudnoće povećanje kalorijskog unosa se ne preporučuje, a u drugom tromjesečju preporučuje se dodati 340 kcal, a tijekom trećeg tromjesečja 450 kcal na dan uz osnovne energetske potrebe. Međutim, bitno je napomenuti da dnevni unos kalorija treba biti minimalno 1800 kcal/dan te bi ga valjalo rasporediti u 3 umjereno velika i 2 do 3 manja međuobroka.(16) Američko udruženje za dijabetes (engl. *American Diabetes Association*) u preporukama iz 2019. godine preporučuje unos od minimalno 175 g ugljikohidrata, 71 gram proteina i 28 grama namirnica bogatih vlaknima dnevno.(17) Uz navedene dijetetske mjere savjetuje se i uvođenje tjelesne aktivnosti budući da dovodi do poboljšane inzulinske osjetljivosti i povoljnih učinaka na fiziološke i metaboličke procese kod trudnica s GDM. Standardna preporuka je 30 min dnevnog brzog hoda uz barem 150 min strukturiranih vježbi tjedno. Ako nakon 1-2 tjedana provođenja dijetetskih mjera i tjelesnih aktivnosti ne dođe do normalizacije glikemije kod trudnice s GDM-a, potrebno je uvesti farmakološku terapiju. Farmakološka terapija izbora je inzulin budući da ne prelazi kroz posteljicu te tako nema utjecaja na plod majke. Aplikiranjem dugodjelujućeg inzulina postiže se cjelodnevna preprandijalna i noćna normoglikemija, dok se postprandijalna normoglikemija postiže aplikacijom brzodjelujućeg inzulina (uz glavne obroke). Dugodjelujući i brzodjelujući inzulin

mogu se koristiti u kombinaciji ili odvojeno, ovisno o pojedinačnom glikemijskom statusu, a najčešće se koriste dvije doze dugodjelujućeg inzulina dva puta dnevno uz 3 doze brzodjelujućeg inzulina za glavne obroke. Potrebe za inzulinom bitno se razlikuju od trudnice do trudnice, prvenstveno ovisno o tome pri kojim dozama postižu glikemijske ciljeve. Prilagodba doze inzulina provodi se na temelju samomjerenja glukometrom ili subkutanom senzorom. Također je važno naglasiti da potrebe za inzulinom rastu tijekom drugog i trećeg tromjesečja uslijed povećanja inzulinske rezistencije.(2) Pridržavanjem navedenih mjera moguće je postići zadovoljavajuće glikemijske ciljeve(tablica 6.) u otprilike 80% do 90% žena s GDM.(18)

Tablica 6. Preporučene ciljne vrijednosti glikemije kod žena s gestacijskim dijabetesom u trudnoći(2)

Natašte(mmol/L)	5,3
1h postprandijalno(mmol/L)	7,8
2h postprandijalno(mmol/L)	6,7

4. UČINCI MAJČINE HIPERGLIKEMIJE NA FETUS

Učinci majčine hiperglikemije na fetus ponajprije ovise o razdoblju trudnoće i gestacijskoj dobi fetusa. Ukoliko je hiperglikemija majke prisutna već u prvom trimestru trudnoće (razdoblje organogeneze) dolazi do razvoja dijabetičke embriopatije što može rezultirati spontanim pobačajima ili kongenitalnim malformacijama koje u većini slučajeva završavaju letalno. Od kongenitalnih malformacija najčešće su zahvaćeni srčani, koštano-mišićni i središnji živčani sustav. Upravo ovo razdoblje organogeneze tijekom kojeg nastaje osnova svih organa, najosjetljivije je na teratogene učinke majčine hiperglikemije. Hiperglikemija majke dovodi do povećanog broja tzv. transportera glukoze s posljedičnim povećanjem transplacentarnog priljeva glukoze u cirkulaciju fetusa što rezultira povećanjem oksidativne fosforilacije u mitohondrijima, glikolizom i povećanom potrošnjom kisika. Navedene promijene dovode do povećanog stvaranja reaktivnih kisikovih radikala, hipoksije i smanjenja razine antioksidansa s posljedičnim razvitkom oksidativnog stresa. Oksidativni stres uzrokuje oštećenja DNA, apoptoze, poremećaje u sazrijevanju i diferencijaciji stanica fetusa dovodeći do nastanka displastičnih, hipoplastičnih ili aplastičnih stanica što rezultira nastankom spomenutih kongenitalnih malformacija. (19,20,21)

S druge strane, ako se majčina hiperglikemija javi u drugom ili trećem trimestru, razvija se dijabetička fetopatija koja je primarno obilježena fetalnom hiperglikemijom, hiperinzulinemijom i makrosomijom s rizikom od porođajnih ozljeda. Majčina hiperglikemija kod fetusa dovodi do hiperinzulinemije i promjena u metabolizmu što dovodi do povećane potrošnje kisika i posljedične hipoksemije fetusa, jer posteljica u većini slučajeva ne može zadovoljiti povećane metaboličke potrebe. Fetalna hipoksemija pogoduje nastanku metaboličke acidoze, povećanju smrtnosti, promjenama u distribuciji željeza u plodu i povećanoj eritropoezi. (22) Povećana sinteza eritropoetina dovodi do policitemije i potiče sintezu kateholamina te uslijed toga dolazi do razvoja

hipertenzije ili hipertrofije srca i može pridonijeti povišenju stope mrtvorodenih do čak 30%, pogotovo u slabo kontroliranim trudnoćama. Glukoza transplacentarno prenesena iz majke dijabetičarke u tijelo fetusa potiče rast fetusa, osobito onih tkiva osjetljivih na inzulin(jetra, srčani mišić, potkožno masno tkivo), rezultirajući makrosomijom, definiranom kao stanje u kojem težina djeteta kod rođenja(BW) iznosi više od 4000 g. Hiperglikemija majke uzrokuje nastanak fetalne hiperglikemije i pojačane stimulacije β -stanica gušterače fetusa što stvara fetalnu hiperinzulinemiju i posljedičnu novorođenačku hipoglikemiju. Osim toga, fetalna hiperinzulinemija stimulira skladištenje glikogena u jetri, povećava aktivnost jetrenih enzima koji sudjeluju u sintezi lipida i potiče akumulaciju masti u masnom tkivu. Ovi metabolički učinci mogu pridonijeti dugoročnim metaboličkim komplikacijama koje zahvaćaju novorođenčad majke dijabetičarke.(19)

5. UČINCI MAJČINE HIPERGLIKEMIJE NA NOVOROĐENČAD

Usprkos znatnom napretku i pomaku u području neonatologije, opstetricije i dijabetologije, novorođenčad majki dijabetičarki još uvijek je pod povećanim rizikom od razvoja određenih komplikacija u usporedbi s novorođenčadi čije majke ne boluju od dijabetesa.

U najčešće komplikacije novorođenčadi majke s dijabetesom ubrajamo: (19)

1. Kongenitalne malformacije
2. Prijevremeni porođaj
3. Makrosomija
4. Respiratorni distres sindrom
5. Hipoglikemija, hipokalcemija i hipomagnezemija
6. Policitemija i hiperviskoznost krvi
7. Hiperbilirubinemija
8. Perinatalna asfiksija
9. Niske zalihe željeza
10. Kardiomiopatija

5.1. KONGENITALNE MALFORMACIJE

Kongenitalne malformacije su strukturne ili funkcionalne nepravilnosti koje nastaju tijekom organogeneze uslijed različitih genetičkih ili vanjskih utjecaja, a mogu se prepoznati prenatalno, pri rođenju, a ponekad tek u novorođenčadi. Kongenitalne malformacije dijele se na major i minor. Major malformacije su veliki strukturni defekti tkiva i organa koji mogu ugroziti život te ometaju razvoj i dovode do ozbiljnih funkcionalnih smetnji te zbog toga zahtijevaju operacijsko ili bolničko liječenje(23). S druge strane, minor malformacije ne uzrokuju teža oštećenja zdravlja ni estetske posljedice. Međutim, važne su nam iz razloga jer mogu upućivati na neprepoznate major malformacije i na taj nam način pomažu kao kriterij za dijagnosticiranje nekih specifičnih sindroma (24). Novorođenčad majki s dijabetesom imaju značajan rizik od razvoja major kongenitalnih malformacija, pogotovo novorođenčad onih majki kod kojih je hiperglikemija prisutna još u vrijeme začeća i tijekom rane trudnoće.(25) Ukupni rizik za major malformacije iznosi oko 5-6%, s višom stopom prevalencije od 10-12% kada majke trebaju inzulinsku terapiju. Neke od major malformacija koje se učestalije pojavljuju u dijabetičkoj embriopatiji su spina bifida i anencefalija, a minor klinodaktilija i mikrotija. Kongenitalne malformacije uzrokuju otprilike 50% perinatalne smrti u novorođenčadi majki s dijabetesom. Taj se rizik može smanjiti strogom kontrolom glikemije tijekom pre i perikonceptualnog razdoblja(prvih osam tjedana trudnoće). Dvije trećine malformacija u novorođenčadi majki s dijabetesom uključuje ili kardiovaskularni sustav(8,5 na 100 živorođenih) ili središnji živčani sustav(CNS) (5,3 na 100 živorođenih)(26). Kardiovaskularne malformacije javljaju se u 3 do 9% dijabetičke trudnoće(27,28). U srčane mane koje se češće javljaju kod novorođenčadi dijabetičnih majki u usporedbi sa zdravom populacijom novorođenčadi ubrajamo transpoziciju velikih arterija(TGA), desnu klijetku s dva izlaza(DORV) u kojoj i aorta i

plućna arterija izlaze iz desne klijetke, defekt ventrikularnog septuma(VSD) i ductus arteriosus(PDA)(19,29).

Od malformacija CNS-a najčešće su anencefalija i spina bifida. Anencefalija je 13 puta, a spina bifida čak 20 puta učestalija kod novorođenčadi majki s dijabetesom u usporedbi s novorođenčadi majki bez dijabetesa.(26) U ostale malformacije koje su karakteristične za novorođenčad majki dijabetičarki ubrajamo: fleksijsku kontrakciju udova, vertebralne anomalije i crijevne anomalije od kojih su najkarakterističniji mikrokolon i mekonijski ileus.(19)

5.2. PRIJEVREMENI POROĐAJ

Prijevremeni porođaj ili prematuritet(porođaj prije 37. tjedna trudnoće) često se javlja kod trudnica s dijabetesom te može pridonijeti nastanku kratkoročnih i dugoročnih komplikacija koje su primarno posljedica nezrelosti organskih sustava koji ne mogu na adekvatan način zadovoljiti zahtjeve ekstrauterinog života prematurusa. Koja od njih će se razviti prvenstveno ovisi o GD i prenatalnom tjelesnom razvoju koji procjenjujemo na temelju usporedbe porođajne mase i duljine s GD uz pomoć standardiziranih krivulja i tablica. Rizik od nastanka komplikacija se povećava što je gestacijska dob manja, odnosno što je stupanj nezrelosti nedonoščadi veći. U kratkoročne komplikacije ubrajamo bronhopulmonalnu displaziju(BPD), RDS, otvoreni ductus arteriosus, nekrotizirajući enterokolitis(NEC), neonatalnu sepsu, poremećenu regulaciju glukoze koja se može očitovati i kao hipoglikemija(češće) i kao hiperglikemija, intraventrikularno krvarenje(IVH) i periventrikularnu leukomalaciju. Dugoročne komplikacije uključuju poremećen neurorazvoj(cerebralna paraliza, motorički deficiti, poremećene kognitivne funkcije i poremećaji

ponašanja), zaostajanje u rastu u usporedbi s terminski rođenom djecom, smetnje vida i sluha, te povišen rizik za obolijevanje od kroničnih bolesti kasnije u životu. (2,7,30)

5.3. MAKROSOMIJA

Makrosomija, definirana kao porođajna težina(BW) iznad 90. centile za gestacijsku dob(GD) ili iznad 4000 g., česta je komplikacija dijabetičnih trudnoća te je povezana s potencijalnim negativnim učincima koje možemo podijeliti u maternalne i novorođenačke komplikacije. U maternalne komplikacije ubrajamo povećan rizik od produljenog i otežanog poroda, carskog reza, laceracija genitalnog trakta, postporođajnog krvarenja i ruptуре maternice. U novorođenačke komplikacije uključujemo porođajne ozljede, kao što su primjerice distocija ramena, oštećenje brahijalnog plexusa i fraktura klavikule ili humerusa, kefalhematom, subduralno krvarenje ili paraliza n. facialis. Osim porođajnih ozljeda, makrosomna novorođenčad ima povećan rizik od razvitka respiratornih problema, policitemije i povećane učestalosti prijema na neonatalnu jedinicu intenzivne njege.(27) Makrosomnu novorođenčad karakterizira disproporcionalan rast što rezultira većim omjerom između glave i prsa. Posljedično tome, takva novorođenčad ima karakterističan izgled i djeluje izrazito velika s prekomjernim nakupljanjem masti u trbušnoj i skapularnoj regiji te često imaju i visceromegaliju.(slika 1.)

Novorođenčad s makrosomijom sklonija su porođajnim ozljedama, pogotovo razvitku distocije ramena. Osim toga, sklona su i razvitku hipoglikemije, pogotovo u prvih 24 sata nakon porođaja, a to je posebno opasno zbog mogućeg oštećenja mozga. Zato je u prvim satima života

makrosomnog novorođenčeta od velike važnosti strogo praćenje koncentracije GUK i ako je niska mora se mora se parenteralno ili peroralno dati otopina glukoze.(31)

Slika 1. Makrosomno novorođenče



5.4. RESPIRATORNI DISTRES SINDROM

Respiratorni distres sindrom (RDS), poznat i kao bolest hijalinih membrana, čest je problem kod novorođenčadi dijabetičnih majki. Taj poremećaj je uzrokovan prvenstveno nedostatkom plućnog surfaktanta u nezrelom pluću novorođenčeta. Pluća fetusa ispunjena su tekućinom i onemogućavaju respiratornu funkciju sve do rođenja. Surfaktant se počinje stvarati u plućima otprilike 20. tjedna gestacije, a glavna funkcija mu je da smanjuje površinsku napetost alveola i tako olakšava alveolarnu ekspanziju i smanjuje vjerojatnost kolapsa alveola. Najčešći uzrok nedostatka surfaktanta je prijevremeni porođaj koji je vrlo česta pojava kod novorođenčadi majki s dijabetesom. Surfaktant nezrelih pluća u usporedbi s surfaktantom iz zrelih pluća sadrži veće količine fosfatidilinozitola i manje količine fosfatidilglicerola. Posljedično tome, surfaktant s većim sadržajem fosfatidilglicerola ima veću površinsku aktivnost. Sadržaj fosfatidilglicerola počinje rasti u amnionskoj tekućini nakon 35. tjedana gestacije i koristi se kao marker za procjenu zrelosti pluća u fetusu(26). Osim prijevremenog porođaja, razvitku RDS-a pogoduje i hiperglikemija majke jer usporava i odgađa sintezu surfaktanta. Osim toga, novorođenačka hiperinzulinemija ometa indukciju dozrijevanja pluća glukokortikoidima(28). U nezrelom pluću novorođenčeta, neadekvatna aktivnost surfaktanta dovodi do visoke površinske napetosti što rezultira malim plućnim volumenom i nestabilnošću pluća na kraju ekspirija. Ove promjene u funkciji pluća uzrokuju hipoksemiju zbog neusklađenosti ventilacije i perfuzije, prvenstveno zbog kolapsa velikih dijelova pluća (atelektaza). Manjak surfaktanta također može dovesti do oštećenja respiratornog epitela i upale pluća s posljedičnim plućnim edemom i povećanom otpornošću dišnih putova što dodatno pogoršava rad pluća. Kliničke manifestacije RDS-a prvenstveno su rezultat abnormalne plućne funkcije i hipoksemije. Simptomi se javljaju se unutar prvih minuta ili sati nakon rođenja te ako se ne liječe, RDS se progresivno pogoršava tijekom prvih 48 sati života. U

nekim slučajevima novorođenčad ne mora izgledati bolesno odmah nakon porođaja, već se respiratorne tegobe i cijanoza razvijaju u prvih nekoliko sati života. Ta novorođenčad može imati graničnu količinu surfaktanta koji se potroši ili inaktivira. Novorođenče s RDS-om gotovo je uvijek prijevremeno rođeno, a neki od simptoma su tahipneja, širenje nosnica, kimanje glavicom, stenjanje, retrakcije međurebrenih prostora ksifoida, sternuma, rebrenih lukova, juguluma i supraklavikularnog područja, a ponekad tijekom inspirija se može razviti kolaps velikog dijela neokoštalog prsnog koša uz istovremeno prisutno izbočenje abdomena, tzv. "fenomen ljujlačke". Dijagnoza RDS-a temelji se prvenstveno na spomenutim kliničkim nalazima (prijevremeno rođenog djeteta) i prisutnosti potrebe za dodatnim kisikom pri čemu daju se daje egzogeni surfaktant kao osnova terapije RDS-a.(26) Rizik od RDS-a u prijevremeno rođene novorođenčadi majki čiji je dijabetes dobro kontroliran približava se vrijednostima rizika za razvoj RDS-a novorođenčadi čije majke nemaju dijabetes. Stoga je dobra kontrola glikemije u novorođenčadi majki s dijabetesom ključna za smanjenje rizika od razvoja RDS-a(32).

5.5. HIPOGLIKEMIJA, HIPOKALCEMIJA I HIPOMAGNEZEMIJA

5.5.1. Hipoglikemija

Hipoglikemija, definirana kao razina GUK manja od 2,5 mmol/L u donešenog novorođenčeta nakon 72h sata života, a u prvih 72h života manja od 1,6 mmol/L, te u nedonešenog manja od 1,1 mmol/L, najčešći je metabolički poremećaj kod novorođenčadi majki s dijabetesom, čak i kod onih majki koje su primale intenzivnu prenatalnu njegu.(7) Javlja se u čak 50% novorođenčadi dijabetičnih majki u prvim satima života, no samo manji broj njih je simptomatsko. Nakon

porođaja, novorođenče prestaje dobivati veliku količinu glukoze koju je dobivalo tijekom intrauterinog života preko placente. Istovremeno se velika količina inzulina proizvodi u stanicama gušterače, a budući da jetra novorođenčeta nema sposobnost glukoneogeneze i nema egzogenog dovođenja glukoze, dolazi do razvitka hipoglikemije. Već postojeća količina inzulina snažno stimulira utok glukoze u stanice i posljedično tome, u prvim satima života novorođenčeta javlja se smanjena koncentracija glukoze u krvi(33). Jaka hipoglikemija uzrokuje adrenergične i neuroglikopenične simptome. Adrenergični simptomi su tahikardija, znojenje, drhtanje ili tresavica, slabost, a neuroglikopenični konvulzije, cijanoza, koma, apneja, bradikardija, hipotermija ili respiratorni distress sindrom. Kod novorođenčadi uglavnom izostaju adrenergični simptomi te je kod njih hipoglikemija često nespecifična. Neuroglikopenični simptomi obuhvaćaju brojne manifestacije koje su karakteristične za bolesnu novorođenčad. To su najčešće, konvulzije, apneja, cijanoza, drhtanje, tahipneja, slab i tihi plač, letargija, loše hranjenje, mlohavost, bezvoljnost, slabo sisanje. Ako se hipoglikemija ne prepozna na vrijeme, može uzrokovati trajna neurološka oštećenja što se kasnije može manifestirati poremećajima u psihomotornom razvoju, epilepsijom i drugim neurološkim ispadima(34). Stoga ova novorođenčad zahtjeva strogo praćenje GUK nakon poroda te im je često potrebna korekcija glukoze, kako oralnim tako iv. putem. Novorođenčad majki s dijabetesom, pogotovo ona koja su prijevremeno rođena ili mala za GD, izložena su povećanom riziku za razvitak trajne hipoglikemije jer su zalihe glikogena smanjene, a hiperinzulinemija smanjuje sposobnosti mobilizacije jetrenog glikogena. Trajna hipoglikemija je definirana kao niska koncentracija GUK koja traje dulje od 48 sati života i kada je potreba za parenteralnim infuzijama glukoze dulja od 48 sati života da bi vrijednosti GUK bile uredne. U te novorođenčadi hipoglikemija može trajati dulje od dva do četiri dana te su potrebne duže i veće brzine infuzije glukoze. (19) Liječenje hipoglikemije zahtijeva svako simptomatsko novorođenče koje u prvih 48h života ima vrijednosti GUK <2,8 mmol/L i svako simptomatsko novorođenče

starosti > 48h života kojemu je GUK < 3,3 mmol/L. Liječiti je također potrebno asimptomatsku novorođenčad koja u prvih 4h života ima vrijednosti GUK < 1,4 mmol/L, u 4-24h života GUK < 1,9 mmol/L, u 24-48h GUK < 2,8 mmol/L te asimptomatsku novorođenčad čije vrijednosti GUK nakon 48h života iznose < 3,3 mmol/L.

Budući da kod simptomatske novorođenčadi postoji velika vjerojatnost od oštećenja mozga i posljedičnih dugoročnih komplikacija, u takvom stanju pristupamo agresivnijoj terapiji koja uključuje primjenu glukoze (dekstroze) parenteralno.

Terapiju bi trebalo započeti dok čekamo potvrdu laboratorijskih nalaza za nisku razinu glukoze u krvi. Iako se očekuje da će većina simptomatskih novorođenčadi imati razinu glukoze manju od 1,4 mmol / L, postoji velika varijabilnost u kliničkom odgovoru novorođenčadi na niske koncentracije glukoze u krvi. Pojedina novorođenčad postaje simptomatska pri istim ili čak višim koncentracijama glukoze u usporedbi s onim koncentracijama koje su zabilježene kod asimptomatske novorođenčadi. Kao rezultat toga, ne postoji precizan prag glukoze u krvi kojim bi sa sigurnošću mogli predvidjeti kada i ako će se uopće pojaviti simptomi kod novorođenčadi s hipoglikemijom.

Infuzija dekstroze(2 mL/kg 10%-tne glukoze) daje se u bolusu intravenski tijekom 5-15 minuta nakon čega slijedi kontinuirana primjena infuzije dekstroze brzinom od 5-8 mg/kg u minuti. Koncentraciju glukoze u plazmi treba izmjeriti 30 - 45 minuta nakon početka parenteralne terapije, a brzinu infuzije i koncentraciju dekstroze prilagoditi prema potrebi za održavanje koncentracije glukoze u plazmi koja bi trebala biti veća od 2,8 mmol /L u prvih 48 h života te veća od 3,3 mmol / L nakon 48 h života s gornjom granicom od 5 do 5,5 mmol / L.

Maksimalna koncentracija dekstroze u otopini koja se smije dati perifernim venskim putem je 12,5%, a kroz središnji venski kateter je 25%. Kad se koncentracija glukoze stabilizira i održi na ili iznad granične vrijednosti, brzina infuzije glukoze može se polako smanjivati. Prijelaz na oralnu prehranu sa obično se započinje kada su koncentracije glukoze u krvi kod novorođenčadi u ciljnom rasponu najmanje šest do devet sati.

U novorođenčadi kod koje koncentracija glukoze u krvi ostaje ispod 2,8 mmol/L unatoč neprekidnoj maksimalnoj parenteralnoj infuziji dekstroze, treba razmisliti o primjeni glukagona čija početna doza iznosi 20-30 mcg/kg. Ta doza se može dati intramuskularno, subkutano ili sporo intravenski tijekom jedne minute. Zbog kratkog trajanja djelovanja glukagona, trebalo bi omogućiti intravenski pristup i po potrebi ponavljati doze glukagona. Novorođenčadi koja prima maksimalnu dozu parenteralne dekstroze, može se uvesti kontinuirana intravenska infuzija od ukupno 1 mg glukagona tijekom 24 sata (približno 10 do 20 mcg / kg na sat).

Ako se radi o prolaznoj hipoglikemiji, za korekciju su dovoljne navedene infuzije glukoze te nije potrebno uvoditi nikakvu farmakoterapiju.(35) Ako se utvrdi postojanje trajne hipoglikemije koja je nastala uslijed hiperinzulinizma temelj terapije predstavlja diazoksid(agonist K⁺ ATP-kanala). Diazoksid se veže za podjedinicu K⁺ ATP- kanala te tako onemogućava njihovo zatvaranje dovodeći do hiperpolarizacije membrane s posljedičnom inhibicijom sekrecije inzulina. Primjenjuje se oralno u dozi od 5-20 mg / kg na dan u 3 pojedinačne doze. Počinje djelovati otprilike 1h nakon primjene te mu djelovanje traje 8 sati. Ukoliko je se pokaže da je učinkovit, euglikemija se postiže tijekom 2 - 4 dana. Ukoliko se ispostavi da nakon primjene diazoksida nije došlo do poboljšanja, vrlo vjerojatno je riječ o disfunkciji receptora K⁺ ATP-kanala β-stanica gušterače te se tada preporuča uvođenje oktreetida, analoga somatostatina koji se primjenjuje

subkutano u dozi od 5-25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ na dan svakih 6-8 h. Ukoliko ne dođe do korekcije hipoglikemije nakon intermitentnih doza, može se dati i u kontinuiranoj intravenskoj infuziji.(36)

5.5.2. Hipokalcemija

Definicija hipokalcemije ovisi o GD i težini novorođenčeta(BW), tako da za terminsko novorođenče i prijevremeno rođeno novorođenče s $\text{BW} > 1500 \text{ g}$, hipokalcemiju definiramo kao ukupni serumski kalcij (Ca) manji od $2 \text{ mmol} / \text{L}$ ili kada je ionizirana vrijednost kalcija manja od $1,1 \text{ mmol} / \text{L}$, a za novorođenčad s vrlo niskom porođajnom težinom(VLBW)($\text{BW} < 1500 \text{ g}$) definiramo kao ukupni Ca u serumu manji od $1,75 \text{ mmol} / \text{L}$ ili ionizirana vrijednost kalcija manja od $1 \text{ mmol} / \text{L}$. Hipokalcemija se javlja kod otprilike 10 do 20% novorođenčadi majki s dijabetesom. Najniža koncentracija Ca u serumu obično se pojavljuje između 24 i 72 sata nakon rođenja i često je povezana s hiperfosfatemijom. Težina hipokalcemije povezana je s težinom i trajanjem dijabetesa kod majke, stoga stroga kontrola glikemije tijekom trudnoće smanjuje rizik od novorođenačke hipokalcemije. Smatra se da hipokalcemiju uzrokuje niža koncentracija PTH nakon rođenja u usporedbi sa zdravom novorođenčadi. Hipokalcemija je obično asimptomatska i nestaje bez liječenja. Zbog toga se rutinski probir ne preporučuje. Međutim, koncentraciju Ca u serumu treba izmjeriti kod one novorođenčadi koja pokazuje simptome kao što su apneja, tahipneja, generalizirani ili klonički grčeviti napadaji. Neki od faktora koji dodatno mogu doprinijeti razvoju su prematuritet, asfiksija i hipomagnezemija. Što se tiče liječenja, simptomatskoj novorođenčadi se daje 10%-tni kalcijev glukonat u dozi od $1 \text{ mL}/\text{kg}$ intravenski u infuziji tijekom 5 – 10 min. Ako se ne pojavi odgovor, doza se može ponoviti za 10-ak minuta. Ako i dalje nema odgovora, trebalo bi pokušati s davanjem MgSO_4 (možda je uzrok hipomagnezemija).(37)

5.5.3. Hipomagnezemija

Hipomagnezemija, definirana kao koncentracija magnezija(Mg) u serumu manja od 0,75mmol/L javlja se kod otprilike 40% novorođenčadi majki s dijabetesom i to u prva tri dana nakon rođenja. Hipomagnezemija je obično prolazna i asimptomatska te obično ne zahtijeva liječenje. Ipak, neki od simptoma hipomagnezemije mogu biti: mučnina, povraćanje, opća slabost, tremor, agitacija, ukočenost, grčevi, konvulzije, srčane aritmije te simptomi poremećaja metabolizma kalcija(hipokalcemija, hipoparatiroidizam, smanjena sinteza kalcitriola). Osim toga, hipomagnezemija smanjuje izlučivanje paratiroidnog hormona(PTH) i odgovor organizma na PTH, što može rezultirati hipokalcemijom. Posljedično tome, kod nekih novorođenčadi s hipokalcemijom i hipomagnezemijom, hipokalcemija možda neće reagirati na liječenje sve dok se hipomagnezemija ne popravi.(19)

5.6. POLICITEMIJA I SINDROM HIPERVISKOZNOSTI

Policitemija je stanje u kojem je hematokrit (udio eritrocita u krvi) veći od 65% te se posljedično tome može razviti sindrom hiperviskoznosti što rezultira smanjenim protokom krvi do organa te oslabljenom perfuzijom tkiva. Na viskozitet krvi može utjecati značajni porast bilo kojeg elementa krvi, uključujući eritrocite, leukocite, trombocite, proteine plazme, imunoglobuline ili faktore zgrušavanja, dok na policitemiju utječe isključivo udio eritrocita. Glavni razlog zbog kojeg nastaje policitemija kod novorođenčadi majki s dijabetesom je povećana koncentracija eritropoetina uzrokovana kroničnom fetalnom hipoksemijom. Većina novorođenčadi s policitemijom nema simptome, međutim, kada su prisutni, najčešće se javljaju dva sata nakon rođenja. Najčešći simptomi su loše hranjenje, povraćanje, hipoglikemija, tahikardija, razdražljivost, a ako se razvije sindrom hiperviskoznosti može doći i do tromboze bubrežnih vena. Česte komplikacije policitemije su hipoglikemija i hiperbilirubinemija. Hipoglikemija, koja je već ionako prisutna u velikom broju slučajeva kod novorođenčadi majki dijabetičarki, prisutnost policitemije ju dodatno pogoršava zbog povećane potrošnje glukoze uslijed povećanog broja cirkulirajućih eritrocita. Također, najmanje trećina dojenčadi s policitemijom razvije hiperbilirubinemiju zbog propadanja povećanog broja eritrocita što može u nekim slučajevima dovesti do razvoja žučnih kamenaca. Za postavljenje dijagnoze policitemije, hematokrit bi trebalo izmjeriti u roku od 12 sati nakon rođenja. Dijagnoza policitemije temelji se na perifernim venskim uzorcima ($Htc > 0,75$) zbog varijabilnosti u mjerenjima dobivenim iz kapilarnih uzoraka. Vrijednosti krvi iz venskih uzoraka mogu biti čak 15 posto niže od onih dobivenih iz kapilarnih uzoraka(38).

5.7. HIPERBILIRUBINEMIJA

Hiperbilirubinemija je povišenje koncentracije bilirubina u krvi što može rezultirati žuticom, tj. žućkastim obojenjem kože, sluznica i sklere uslijed taloženja viška bilirubina. Javlja se u 11-29% novorođenčadi majki s dijabetesom, posebno kod nedonoščadi. Za razumijevanje patogeneze novorođenačke hiperbilirubinemije bitno nam je poznavanje osnovnih koraka u metabolizmu bilirubina. Najveća količina bilirubina(70%) nastaje razgradnjom eritrocita, a manji dio(30%) razgradnjom nehemoglobinskih proteina u jetri. Nakon što se hemoglobin iz eritrocita razgradi na hem i globin, enzim hem-oksidaza katalizira raspad hema, što rezultira nastankom biliverdina koji se pomoću enzima biliverdin-reduktaze pretvara u bilirubin. Cirkulirajući bilirubin vezan za albumin(nekonjugirani, tj. slobodni bilirubin) transportira se jetru gdje ga preuzimaju hepatociti u kojima se obrađuje za izlučivanje. U hepatocitima enzim glukuronil-transferaza potiče konjugaciju bilirubina s glukuronskom kiselinom te tako nastaje konjugirani bilirubin koji je za razliku od nekonjugiranog topljiv u vodi te se kao takav izlučuje u žuč i dopijeva u probavni trakt u kojem se pod utjecajem bakterija pretvara u urobilinogen. Otprilike 20% urobilinogena se apsorbira iz crijeva te ulazi u cirkulaciju, a 80% bude izlučeno stolicom (jedan dio se od toga pretvara u smeđi pigment sterkobilin koji daje boju stolici). Međutim, pri rođenju crijevo novorođenčeta ima daleko manje bakterija u crijevima, tako da se vrlo malo konjugiranog bilirubina svodi na urobilinogen. U dojenčadi beta-glukuronidaza u crijevnoj sluznici dekonjugira konjugirani bilirubin. Nekonjugirani bilirubin reapsorbira se kroz crijevnu stijenku i vraća u cirkulaciju, proces poznat kao enterohepatička cirkulacija bilirubina. Također, bitno je razlikovati fiziološku od patološke novorođenačke žutice. Fiziološka žutica je prolazno, blago povećanje koncentracije bilirubina u krvi koje se vraća u normalu kroz 7 do 10 dana kod terminske novorođenčadi i unutar 2 do 3 tjedna kod nedonoščadi te nastaje iz 3 glavna razloga. Prvi je taj što novorođenčad ima više eritrocita

(hematokrit između 50-60%), a eritrociti fetusa imaju kraći životni vijek (otprilike 85 dana) od onih u odraslih. Nakon rođenja dolazi do povećanog raspada fetalnih eritrocita, što rezultira proizvodnjom više bilirubina. Zatim, klirens bilirubina (konjugacija i izlučivanje) je smanjen kod novorođenčadi, uglavnom zbog nedostatka jetrenog enzima uridin difosfoglukonurata glukuronosiltransferaze (UGT1A1). UGT aktivnost kod novorođenčadi u dobi od sedam dana iznosi otprilike 1% aktivnosti jetre odrasle osobe i ne doseže razinu odrasle osobe sve do 14. tjedna života. I treći razlog je povećanje enterohepatičke cirkulacije bilirubina kod novorođenčadi jer količina nekonjugiranog bilirubina raste zbog ograničene bakterijske pretvorbe konjugiranog bilirubina u urobilinogen, što omogućava povećanu dekonjugaciju beta-glukuronidazom u crijevnoj sluznici te dodatno povećava opterećenje bilirubinom. Žutica novorođenčeta više se ne smatra fiziološkom, već patološkom ukoliko se manifestira u prva 24 sata života (icterus praecox), ako traje dulje od dva tjedna u terminski rođenog novorođenčeta i dulje od 3 tjedna u prematurusa (icterus prolongatus) i kad koncentracija bilirubina raste više od 85 $\mu\text{mol/L}$ na dan (icterus gravis). Ukoliko su potrebni terapijski postupci, oni najčešće uključuju fototerapiju, a po potrebi i eksangvinotransfuziju zbog moguće neurotoksičnosti bilirubina. (7,19,39) Naime, u posljednje vrijeme incidencija hiperbilirubinemije raste u zemljama zapada jer se o njoj nedovoljno razmišlja i bude neprepoznata na vrijeme te u tim slučajevima dovodi do razvitka kernikterusa (oštećenje mozga uslijed nakupljanja nekonjugiranog bilirubina u bazalnim ganglijima i hipokampusu) i posljedične bilirubinske encefalopatije. Simptomi bilirubinske encefalopatije su: laterargija, slabo sisanje, slabije hranjenje, vriskanje, hipertonija, opistotonus i konvulzije. Smrtnost takve novorođenčadi je relativno visoka, a najčešće nastaje uslijed zatajenja centra za disanje. (7) Ako dođe do zahvaćanja globusa palidusa i subtalamičke jezgre novorođenčad će pokazivati sliku atetotskog i diskinetskog oblika cerebralne dječje paralize. (40) Jedan od kliničkih znakova također može biti tzv. „kernikersko lice“ za koje je karakteristična distonija lica i pogled

zalazećeg sunca s retrakcijom vjeđe(Collierov znak).(41) Standardni postupci liječenja uključuju već spomenutu fototerapiju i eksangvinotransfuziju.(7)

5.8. PERINATALNA ASFIKSIJA

Perinatalna asfiksija je stanje poremećene izmjene respiratornih plinova u placenti tijekom perinatalnog razdoblja ili u plućima novorođenčeta. Kod novorođenčadi dijabetičnih majki hiperglikemija i hiperinzulinizam potiču anaboličke procese koji zahtijevaju povećanu potrošnju kisika što dovodi do relativne hipoksemije koja je primarni uzrok nastanka perinatalne asfiksije. Bitno je istaknuti kako hipoksija označava nedostatak kisika bez prisutnosti acidoze, hipoksemija se odnosi na nisku razinu kisika u krvi, dok je asfiksija mnogo teže stanje pri kojem su prisutni hipoksemija, hiperkapnija i acidoza. Također, vrijednosti HbA1c trudnice u zadnjem mjesecu trudnoće su u korelaciji sa stupnjem fetalne eritropoeze, što govori o povezanosti između GUK majke s fetalnom hipoksemijom.(42) Perinatalnu asfiksiju karakterizira nizak Apgar zbroj, metabolička acidoza dobivena analizom krvi umbilikalne arterije, neurološki simptomi i znakovi multiorganskog zatajenja. Apgar zbroj govori o trenutnom stanju vitalnih funkcija novorođenčeta(frekvencija srca, disanje, boja kože, mišićni tonus i refleksna podražljivost) i kod asfiktične novorođenčadi obično iznosi od 0 do 3. Neurološki simptomi obuhvaćaju prisutnost konvulzija, poremećaj motorike i disanja, a karakteristika su hipoksijsko-ishemijske encefalopatije. Uslijed centralizacije krvotoka dolazi do poremećaja i drugih organskih sustava u vidu respiracijskih, metaboličkih i gastrointestinalnih poremećaja, hepatalne disfunkcije, zatajenja bubrega, zatajenja srca koji se mogu javiti zasebno ili u kombinacijama u sklopu multiorganskog zatajivanja.(43) Od velikog je značaja prepoznati početne i prijeteće znakove perinatalne asfiksije

i pravovremeno reagirati jer je u tom slučaju moguće ublažiti njen daljnji tijek ili čak prevenirati nastanak. Budući da u većini slučajeva njen razvitak dovodi do novorođenačke encefalopatije, ranim identificiranjem asfiktične novorođenčadi možemo započeti adekvatno neuroprotektivno liječenje i time smanjiti stupanj oštećenja i poboljšati prognozu.(44) Ako je potrebno, inicijalno zbrinjavanje uključuje reanimaciju i osiguravanje potpore vitalnih parametara. Ukoliko dođe do hipoksijsko-ishemijskog oštećenja, svaki daljnji postupak usmjeren je prema suportivnoj terapiji i sprječavanju daljnjeg oštećenja vitalnih organa.(7)

5.9. NISKE ZALIHE ŽELJEZA

Željezo je esencijalni mineral čija je glavna uloga prijenos kisika u krvi. Otprilike 75% vezano je za hemoglobin i mioglobin, ostatak se skladišti u obliku feritina i hemosiderina, a mali dio (3%) sudjeluje u izgradnji nekih dijelova enzimskih sustava, poput katalaze i citokroma. Većina prijenosa željeza s majke na fetus događa se tijekom trećeg tromjesečja trudnoće. Iz tog razloga, i nedostatak željeza u majci tijekom trudnoće i prerano rođenje povećavaju rizik od nedostatka željeza kod novorođenčadi. Zbog toga što je novorođenčad dijabetičnih majki često izložena hipoksemiji u maternici i ima veliku prevalenciju policitemije pri rođenju, sklonija su razvitku anemije. Stupanj zalihe željeza pri rođenju obrnuto je proporcionalan sa stupnjem policitemije, što nam govori da dolazi do prijelaza fetalnog željeza u eritrocite. Ovo stanje najčešće prolazi samo od sebe jer će željezo u eritrocitima kod policitemije biti recirkulirano kada se taj višak eritrocita počne razgrađivati. Osim toga, povećana upotreba željeza u fetusu tijekom kompenzacijske sinteze hemoglobina kao odgovora na kroničnu hipoksemiju te smanjen prijenosa željeza tijekom kasne gestacije komplicirane dijabetesom dodatno pridonose razvitku anemije kod novorođenčeta majke s dijabetesom.(45)

5.10. KARDIOMIOPATIJA

Novorođenčad majki s dijabetesom izložena je većem riziku od prolazne hipertrofične kardiomiopatije. U tom stanju, karakteristična promjena je zadebljanje interventrikularnog septuma(IVS) što rezultira smanjenjem veličine ventrikula te potencijalnom opstrukcijom izlaza lijevog ventrikula. Ta opstrukcija se može dodatno pogoršati prednjim sistoličkim gibanjem mitralnog zalistka. Novorođenčad je najčešće asimptomatska, ali njih 5-10% pokazuje znakove respiratornog distresa ili zatajivanja srca. Kardiomegalija se dobro može vidjeti na rendgentskoj snimci, ali hipertrofija se najbolje detektira ehokardiografijom. Fetalnom ehokardiografijom hipertrofija se može detektirati već krajem drugog i početkom trećeg trimestra trudnoće, a karakterizira ju izrazito zadebljanje IVS, a manje zidova lijeve klijetke(LV). Kardiomiopatija je prolazna i jenjava normalizacijom razine inzulina. Simptomatska novorođenčad se obično oporavlja 2-3 tjedna od početka suportivne terapije, a nalazi ehokardiografije vraćaju se u normalu unutar 6-12 mjeseci. Suportivna terapija uključuje primjenu infuzije i propranolola. Inotropna sredstva su kontraindicirana jer mogu smanjiti veličinu ventrikula te dodatno spriječiti srčani odljev i time pogoršati stanje. Smatra se da srčana hipertrofija nastaje zbog fetalne hiperinzulinemije koja potiče sintezu i taloženje glikogena i masti u miocitima. U većini slučajeva javlja se kod one novorođenčadi čije majke su slabo kontrolirale GUK tijekom trudnoće. Neka novorođenčad razvija kongestivnu kardiomiopatiju koja je difuzniji proces hipertrofije i hiperplazije stanica miokarda koji se često javlja zajedno s asfiksijom, hipoglikemijom i hipokalcemijom. U tom slučaju ehokardiografija pokazuje rašireno i slabo kontraktilno srce. Ovo je stanje obično reverzibilno jer se ispravlja nakon normalizacije navedenih metaboličkih poremećaja.(4,7,19)

6. POSTUPANJE S NOVOROĐENČETOM MAJKE S DIJABETESOM

Prilikom poroda novorođenčeta majke s dijabetesom treba voditi računa o rizicima i komplikacijama koje su povezane s tim stanjem te ih pravodobno prepoznati i adekvatno liječiti te pružiti rutinsku neonatalnu njegu. Rizik od komplikacija varira ovisno o GD, BW te stupnju i ozbiljnosti majčine hiperglikemije. Prije poroda, na temelju GD, predviđenog BW-a, prisutnosti određene anomalije ili komplikacija vezanih uz vođenje i načina dovršetka poroda (npr. carskog reza) procjenjuje se korist i potreba za uvođenjem neonatalne reanimacije. Nakon poroda pruža se rutinska neonatalna njega koja obuhvaća sušenje, čišćenje sekreta iz dišnih puteva, održavanje topline i brzu procjenu novorođenačkog stanja temeljenog na brzini otkucaja srca, tonusa, načina disanja i pregleda s ciljem otkrivanja prisutnosti ili sumnje na urođene anomalije. Ukoliko novorođenče ne zahtjeva dodatnu reanimaciju treba ga dati majci i započeti s dojenjem. Daljnja procjena uključuje sveobuhvatni pregled i laboratorijski pregled na hipoglikemiju i policitemiju. Ako se otkrije prisutnost cijanoze, novorođenče se treba procijeniti na srčane i respiratorne bolesti, uključujući primjenu pulsne oksimetrije radi mjerenja zasićenosti kisikom. Praćenje razine glukoze provodi se unutar jednog do dva sata nakon rođenja ili kad god se pojave simptomi koji upućuju na prisutnost hipoglikemije. Uzorke treba uzeti prije hranjenja, a nadzor treba provoditi prvih 12 do 24 sata života. U novorođenčadi s niskom koncentracijom glukoze $< 2,5$ mmol/L, praćenje se nastavlja i nakon 24 sata života sve dok se ne normaliziraju vrijednosti glukoze i ne uspostavi normalno hranjenje. Hematokrit se treba izmjeriti u prvih 12 sati nakon rođenja. Ako novorođenče izgleda kao da ima žuticu, treba izmjeriti razinu bilirubina. Razine kalcija i magnezija trebaju se izmjeriti kod svakog novorođenčeta čiji simptomi upućuju na prisutnost hipokalcemije ili hipomagnezemije. Ako se utvrdi da značajnije komplikacije nisu prisutne, treba se osigurati rutinska njega novorođenčadi. (19,46)

7. RASPRAVA

Dijabetes je sam po sebi stanje koje može dovesti do razvika brojnih komplikacija i posljedica, a ako se pojavi u trudnoći predstavlja dodatni problem i potencijalnu opasnost ne samo za trudnicu već i za dijete. Nažalost, u današnje vrijeme zabilježen je porast prevalencije dijabetesa u trudnoći uslijed starije dobi trudnica, sve češće pretilosti prije trudnoće, prekomjernog porasta tjelesne težine trudnice tijekom trudnoće, snižavanja graničnih vrijednosti GUK u svrhu postavljanja dijagnoze GDM te kvalitetnijih i pouzdanijih epidemioloških podataka o pojavnosti GDM. Stoga je od velikog značaja uložiti trud u dodatno osvješćivanje javnosti o problematici dijabetesa u trudnoći koje ono nosi sa sobom, ali i u dodatna ulaganja u istraživanja u području dijabetologije, neonatologije i opstetricije. Novorođenče dijabetične majke spada u rizičnu skupinu novorođenčadi kojem je potrebno posvetiti poseban oprez i pažnju s ciljem sprječavanja potencijalnih neželjenih učinaka dijabetične trudnoće. Ključ preveniranja i ublažavanja komplikacija novorođenčeta majke dijabetičarke jest u ranom identificiranju prisutnosti dijabetesa u trudnoći i pravovremenom liječenju za što su nam potrebni probirni testovi i dijagnostičke metode koje su u tekstu bile pobliže objašnjene. Osim toga, od velike je važnosti prepoznati znakove(koji su često nespecifični) novorođenčeta koji bude sumnju na prisutnost opisanih komplikacija te pravodobno reagirati jer upravo na taj način možemo imati najbolji mogući ishod ovakve rizične trudnoće.

8. ZAKLJUČCI

- Novorođenčad majki s dijabetesom ima povećan rizik od razvoja prirođenih anomalija, morbiditeta i mortaliteta u usporedbi s novorođenčadi majki koje nemaju dijabetes.
- Rizični čimbenici koji pogoduju nastanku GDM-a uključuju stariju dob majke (>30 godina), pretilost, značajno povećanje tjelesne težine u trudnoći, obiteljsku anamnezu dijabetesa, makrosomiju o opstetričkoj anamnezi, glikozuriju kod prvog prenatalnog posjeta, tjelesnu neaktivnost.
- Tijekom trudnoće preporuča se napraviti probir i dijagnostičko testiranje dijabetesa jer rano otkrivanje trudnica s dijabetesom može uvelike smanjiti nastanak komplikacija fetusa i majke koje su povezane s tim stanjem.
- Dijagnoza GDM-a postavlja se kada je koncentracija glukoze u plazmi natašte $\geq 5,1$ mmol/L , i/ili koncentracija glukoze u plazmi jedan sat nakon opterećenja sa 75 g glukoze oGTT-om $\geq 10,0$ mmol/L, i/ilikoncentracija glukoze u plazmi dva sata nakon opterećenja sa 75 g glukoze oGTT-om $\geq 8,5$ mmol/L.
- Hiperglikemija majke dovodi do nastanka fetalne hiperglikemije i pojačane stimulacije β -stanica gušterače fetusa što rezultira fetalnom hiperinzulinemijom i posljedičnom novorođenačkom hipoglikemijom.
- Novorođenčad s hiperinzulinemijom često su makrosomna, tj. velika za gestacijsku dob.
- U najčešće komplikacije novorođenčadi majke s dijabetesom ubrajamo prijevremeni porođaj, makrosomiju, respiratorni distres sindrom, perinatalnu asfiksiju, hipoglikemiju, hipokalcemiju,

hipomagnezemiju, policitemiju i hiperviskoznost krvi, hiperbilirubinemiju, niske zalihe željeza i kardiomiopatiju.

- Postupanje s novorođenčecom majke koja ima dijabetes podrazumijeva pravodobno uočavanje i adekvatno liječenje svih komplikacija koje su povezane s hiperglikemijom majke te pružanje rutinske neonatalne njege.

9. SAŽETAK

Dijabetes je kronični poremećaj metabolizma ugljikohidrata, masti i proteina uzrokovan apsolutnim ili relativnim manjkom inzulina. Kao rezultat toga razvija se hiperglikemija, odnosno dolazi do povećanja koncentracije glukoze u krvi. Prisutnost dijabetesa u trudnoći nosi sa sobom povećan rizik od razvoja fetalnih, neonatalnih i dugoročnih komplikacija kod novorođenčeta. Ukoliko je hiperglikemija prisutna u prvom trimestru trudnoće i vremenu začeća, može dovesti do dijabetičke embriopatije s posljedičnim spontanom pobačajima ili velikim porođajnim oštećenjima. U drugom i trećem trimestru trudnoće, javlja se dijabetička fetopatija što rezultira fetalnom hiperglikemijom, hiperinzulinemijom i makrosomijom s rizikom od porođajnih ozljeda, asfiksije te kardioloških i drugih komplikacija. U najčešće komplikacije novorođenčadi majke s dijabetesom ubrajamo prijevremeni porođaj, makrosomiju, perinatalnu asfiksiju, respiratorni distres sindrom, hipoglikemiju, hipokalcemiju, hipomagnezemiju, policitemiju i hiperviskoznost krvi, hiperbilirubinemiju, niske zalihe željeza i kardiomiopatiju. Rano identificiranje trudnica s dijabetesom može uvelike smanjiti mortalitet fetusa i majke te omogućava bolji ishod trudnoće, a u tome nam pomažu probir i dijagnostičko testiranje dijabetesa u trudnoći. Preporuča se da sve trudnice između 24. i 28. tjedna trudnoće naprave oralni test tolerancije na glukozu te u slučaju dijagnoze dijabetesa odmah započnu provoditi dijetetske mjere i terapiju oralnim hipoglikemicima i/ili inzulinom. Prilikom poroda novorođenčeta majke s dijabetesom važno je voditi računa o potencijalnim rizicima i komplikacijama koje su povezane s tim stanjem te ih pravodobno prepoznati i adekvatno liječiti te pružiti rutinsku neonatalnu njegu.

10. SUMMARY

Diabetes is a chronic metabolic disorder of carbohydrates, fats and proteins caused by insulin deficit which can be absolute or relative. As a result of that, hyperglycaemia is developing, it comes to the increase of glucose concentration in blood. Presence of diabetes in pregnancy carries a bigger risk of fetal, neonatal and long-term complications development in infant. If hyperglycaemia is present in the first trimester of pregnancy and in the time of conception, it may lead to diabetic embryopathies with subsequent spontaneous miscarriages or major birth defects. In the second and third trimester of pregnancy, diabetic fetopathy occurs and results in fetal hyperglycaemia, hyperinsulinemia and macrosomia with risk of birth defects, asphyxia, as well as cardiological and other complications. Among most common complications of newborn which mother have diabetes are premature birth, macrosomia, perinatal asphyxia, respiratory distress syndrome, hypoglycaemia, hypocalcemia, hypomagnesemia, polycythemia and hyperviscosity of blood, hyperbilirubinemia, low iron stores and cardiomyopathy. Early identification of pregnant women that have diabetes can greatly lower fetal and mother mortality and allows a better outcome of the pregnancy, in the aim to achieve that screening and diagnostic testing of diabetes in pregnancy are helping us. It is recommended that all pregnant women, between 24th and 28th week of pregnancy, take an oral glucose tolerance test and in case of diabetes start right away with dietary measures and oral hypoglycemic and/or insulin therapy. At birth of the newborn whose mother has diabetes it's important to take care of potential risks and complications that are linked with that condition and promptly recognize them, properly treat, and provide routine neonatal care.

11. LITERATURA

1. B. Vrhovac, B. Jakšić, Ž. Reiner, B. Vucelić i sur.: Interna medicina, Naklada Ljevak, Zagreb, 2008.
2. Peter B., Bilić Čače I., Čerimagić D., Krajina R., Fučkor S., Peter N., 2019., Novorođenčad dijabetične majke, *Gynaecologia et perinatologia*, vol.8, br.2, str. 41-46
3. Delmiš, J., Ivanišević, M., 2019., Gestacijski dijabetes, *Gynaecologia et perinatologia*, vol.28 br. 2, str. 33
4. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. U: Andreis I, Kukolja Taradi S, Taradi M, ur. 12 izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
5. World Health Organization. (2019). Classification of diabetes mellitus. World Health Organization. [pristupljeno 17. veljače 2020.]
Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182>.
6. Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization; 2016
7. Mardešić D. i sur. Pedijatrija, Školska knjiga, Zagreb, 2016.
8. Erjavec K, Poljičanin T, Rodin U, Matijević R. Prevalencija gestacijskog dijabetesa u Hrvatskoj. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo* 2016;46:10-14.
9. Durnwald C. (2020.). Diabetes mellitus in pregnancy: Sreening and diagnosis. In Barss A. V.(edit.), *UpToDate*. [pristupljeno 18. ožujka 2020.]
Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/diabetes-mellitus-in-pregnancy-screening-and-diagnosis>
10. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B i sur. International association of diabetes and

- pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676–682.
11. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:341–63
 12. World Health Organization. (2019). Screening. World Health Organization. [pristupljeno 19. ožujka 2020.] Dostupno na: <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/screening/en/>
 13. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes research and clinical practice* (2014.), vol. 103, br. 3, str. 341-63
 14. Đelmiš J., Ivanišević M., Juras J., Herman M. Dijagnoza hiperglikemije u trudnoći. *Gynaecol Perinatol* 2010;19:86-89
 15. Dickens LT, Thomas CC. Updates in Gestational Diabetes Prevalence, Treatment, and Health Policy. *Current Diabetes Reports* 2019;19:33
 16. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine: U.S. Dietary Reference Intakes: Energy, Carbohydrates, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, DC, National Academies Press, 2005
 17. . Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2019. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1):S165-72
 18. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-86.

19. Riskin A., Garcia-Prats J. A. (2020.) Infants of women with diabetes. In Kim M. S.(edit.), *UpToDate*. [pristupljeno 22. ožujka 2020.] Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/infants-of-women-with-diabetes?search=infants%20of%20women%20with%20diabetes&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
20. Topcuoglu S, Karatekin G, Yavuz T, et al. The relationship between the oxidative stress and the cardiac hypertrophy in infants of diabetic mothers. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 109:104.
21. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001.;414(6865):813–20.
22. Philips AF, Dubin JW, Matty PJ, Raye JR. Arterial hypoxemia and hyperinsulinemia in the chronically hyperglycemic fetal lamb. *Pediatr Res* 1982; 16:653.
23. Farrell T, Neale L, Cundy T. Congenital anomalies in the offspring of women with Type 1, Type 2 and gestational diabetes. *Diabet Med*. 2002.;19(4):322–6.
24. Stevenson RE, Hall JG. Introduction. U: Stevenson RE, Hall JG, Everman DB, Solomon BD, urednici. *Human Malformations and Related Anomalies*. 3. izd. Oxford etc: Oxford University Press; 2016. str. 1–35.
25. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51:619.
26. Martin R. (2018.) Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of respiratory distress syndrome in the newborn. In Kim M. S.(edit.), *UpToDate*. [pristupljeno 25. ožujka 2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/home>
27. Abramowicz J. S., Ahn J. T. (2020.) Fetal macrosomia. In Barss V. A.(edit.), *UpToDate*. [pristupljeno 5. travnja 2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/home>

28. Bourbon JR, Farrell PM. Fetal lung development in the diabetic pregnancy. *Pediatr Res* 1985; 19:253
29. Mills JL. Malformations in infants of diabetic mothers. *Teratology* 1982; 25:385.
30. Mandy GT, Long-term complications of the preterm infant. U: UpToDate, Weisman LE ur. UpToDate. [Internet]. UpToDate, February 2017 [Pristupljeno 15. travnja 2020.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
31. Acker DB, Sachs BP, Friedman EA. Risk factors for shoulder dystocia in the average-weight infant. *Obstet Gynecol* 1986; 67:614.
32. Werner EF, Romano ME, Rouse DJ, et al. Association of Gestational Diabetes Mellitus With Neonatal Respiratory Morbidity. *Obstet Gynecol* 2019; 133:349.
33. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152:249.
34. Hipoglikemija [Internet]. © Placebo d.o.o. SPLIT. 2014. [pristupljeno 15.travnja 2020.] Dostupno na: <http://www.msdprirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pedijatrija/metabolicki-elektrolitski-i-toksicki-poremecajiunovorodjencadi/hipoglikemija>
35. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr* [Internet]. 2015 Aug;167(2):238–45
36. Vora S, Chandran S, Rajadurai VS, Hussain K. Hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy: Current concepts in diagnosis and management. *Indian Pediatr*. 2015;52(12).
37. Abrams S. A. (2018.) Neonatal hypocalcemia. In Kim M.S.(edit.), *UpToDate* [pristupljeno 25. travnja 2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/home>

38. Garcia-Prats J.A. (2019.) Neonatal polycythemia. In Armsby C.(edit.), *UpToDate* [pristupljeno 25.travnja 2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/home>
39. Wong R.J., Bhutani V.K. (2019.) Unconjugated hyperbilirubinemia in the newborn: Pathogenesis and etiology. In Kim M.S.(edit.), *UpToDate* [pristupljeno 4. svibnja 2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/home>
40. Le Pichon JB, Riordan SM, Watchko J, Shapiro SM. The Neurological Sequelae of Neonatal Hyperbilirubinemia: Definitions, Diagnosis and Treatment of the Kernicterus Spectrum Disorders (KSDs). *Curr. Pediatr. Rev.* 2017;13:199–209
41. Slusher TM, Owa JA, Painter MJ, Shapiro SM. The Kernicteric Facies: Facial Features of Acute Bilirubin Encephalopathy. *Pediatr. Neurol.* 2001;44:1534
42. Mitanchez D. Foetal and neonatal complications in gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal complications. *Diabetes Metab.* 2010;36(6 Pt 2):617–27
43. ACOG Task Force on Neonatal Encephalopathy. Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. *Pediatrics.* 2014 May. [pristupljeno 10. svibnja 2020.] Dostupno na: <https://pediatrics.aappublications.org/content/133/5/e1482>
44. Ahearne CE, Boylan GB, Murray DM. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update. *World J Clin Pediatr.* 2016;5(1):67. doi:10.5409/wjcp.v5.i1.67
45. Powers J.M., Mahoney D.H. (2020.) Iron deficiency in infants and children <12 years: Screening, prevention, clinical manifestations, and diagnosis. In Hoppin A.G.(edit.) *UpToDate* [pristupljeno 11. svibnja 2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/home>
46. Committee on Fetus and Newborn, Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics* 2011; 127:575.

12. ŽIVOTOPIS

Lora Legen rođena je u Čakovcu, 26.12.1995. godine. Nakon završene I. Osnovne škole Čakovec i Umjetničke glazbene škole Miroslav Magdalenić – smjer klavir upisuje Gimnaziju Čakovec koju završava odličnim uspjehom. Tijekom osnovne i srednje škole bavi se jahanjem u konjičkom klubu Mesarić. 2014. godine upisuje Medicinski fakultet u Rijeci kojeg završava kao redovna studentica. Tijekom studiranja sudjeluje kao član organizacijskog odbora Kongresa zdrave prehrane i kliničke dijetoterapije i bala medicinara te kao pasivni sudionik Kongresa hitne medicine. Aktivno se služi njemačkim i engleskim jezikom.