

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

Nika Hlača
GESTACIJSKI DIJABETES
Diplomski rad

Rijeka, 2018.

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

Nika Hlača
GESTACIJSKI DIJABETES
Diplomski rad

Rijeka, 2018.

Mentor rada: Doc.dr.sc. Sanja Klobučar Majanović, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana 27. lipnja 2017. u/na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u

Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Srđan Novak, dr. med.
2. Doc. dr. sc. Vanja Licul, dr. med.
3. Doc. dr. sc. Tea Štimac, dr. med.

Rad sadrži 42 stranice i 76 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc. dr. sc. Sanji Klobučar Majanović, dr. med. na pomoći, strpljenju, korisnim savjetima i uloženom vremenu tijekom izrade diplomskog rada.

Želim zahvaliti obitelji na neizmjernoj podršci pruženoj tijekom studiranja.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. SVRHA RADA	2
3. KLASIFIKACIJA DIJABETESA	3
4. DIJABETES I TRUDNOĆA	4
4.1. Preegzistentni dijabetes i trudnoća	4
4.2. Kontrola dijabetesa i glikemijski ciljevi u trudnoći	5
5. GESTACIJSKI DIJABETES	7
5.1. Prevalencija	8
5.2. Rizični čimbenici	9
5.3. Probir i dijagnostički kriteriji za gestacijski dijabetes	9
5.3.1. Postavljanje dijagnoze GDM-a u jednom koraku	11
5.3.2. Postavljanje dijagnoze GDM-a u dva koraka	12
6. LIJEČENJE	13
6.1. Dijetoterapija	14
6.2. Samokontrola	15
6.3. Farmakološka terapija	17
6.3.1. Inzulin	17
6.3.2. Oralni antihyperglikemici	21
7. POSLJEDICE GESTACIJSKOG DIJABETESA NA ZDRAVLJE MAJKE	22
8. RASPRAVA	255
9. ZAKLJUČCI	27
10. SAŽETAK	3030

11. SUMMARY	31
12. LITERATURA.....	322
13. ŽIVOTOPIS	412

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

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

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

BMI - Indeks tjelesne mase (engl. *Body mass index*)

CRH - kortikotropin oslobađajući hormon (engl. *Corticotropin-releasing hormone*)

DM - dijabetes melitus

DM 1 - dijabetes melitus tipa 1

DM 2 - dijabetes melitus tipa 2

DRI - Prehrambeni referentni unos (engl. *Dietary Reference Intakes*)

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

GDM - gestacijski dijabetes melitus

HAPO - Studija o hiperglikemiji i neželjenim ishodima trudnoće (engl. *Hyperglycemia Adverse Pregnancy Outcome*)

HIV - virus humane imunodeficijencije (engl. *human immunodeficiency virus*)

IADPSG - Međunarodna skupina za istraživanje dijabetesa u trudnoći (engl. *Association of Diabetes and Pregnancy Study Group*)

IFGO – Međunarodna federacija ginekologa i opstetričara (engl. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*)

KVB - kardiovaskularne bolesti

LFGA – novorođenčad velika za gestacijsku dob (engl. *large for gestational age*)

MODY - Adultni dijabetes u mladih (engl. *Maturity onset diabetes of the young*)

NIH - Nacionalni instituti za zdravlje (engl. *National Institutes of Health*)

NDDG – Nacionalna skupina za podatke o dijabetesu (engl. *The National Diabetes Data Group*)

NPH – engl. *Neutral Protamine Hagedorn*

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

SAD - Sjedinjene Američke države

SFGA - novorođenčad malena za gestacijsku dob (engl. *small for gestational age*)

SMBG - samokontrola glukoze u krvi (engl. *Self Monitoring of Blood Glucose*)

TSH – tireotropin (engl. *Thyroid-stimulating hormone*)

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

1. UVOD

Gestacijski dijabetes melitus (GDM) naziv je za dijabetes nastao u drugoj polovini trudnoće, za razliku od preegzistentnog dijabetesa u trudnoći koji se dijagnosticira prema standardnim kriterijima za dijabetes melitus (DM) netrudnih žena u razdoblju rane trudnoće kada su utjecaji inzulinske rezistencije manje izraženi (1). GDM nastaje zbog nedostatne funkcije pankreasa u stanju inzulinske rezistencije povezane s trudnoćom. Najvažnije posljedice GDM-a su povećan rizik za razvoj preeklampsije, makrosomije te za dovršenje trudnoće carskim rezom (2).

Prevalencija GDM-a u Republici Hrvatskoj iznosi 4.67%, a u svijetu 3-8% (3). U Hrvatskoj se u posljednjem desetljeću prevalencija povećala 4 puta što je posljedica povećanja učestalosti glavnih rizičnih čimbenika za razvoj GDM-a, snižavanja granične vrijednosti glukoze u krvi za dijagnozu GDM-a prema najnovijim smjernicama te kvalitetnijeg i pouzdanijeg bilježenja podataka u prijave poroda (3).

Dugoročno, trudnice s GDM-om imaju povećan rizik razvoja DM tipa 1 i 2 te kardiovaskularnih bolesti. Dugoročne posljedice po dijete uključuju pretilost, poremećaj tolerancije glukoze i metabolički sindrom (2).

Testiranje na GDM provodi se između 24. i 28. tjedna trudnoće u trudnica u kojih je u prvom tromjesečju isključen preegzistentni dijabetes. Pritom se za postavljanje dijagnoze može koristiti pristup jednog ili dva koraka. Valja naglasiti da je potvrđni odnosno dijagnostički test u oba slučaja oralni test opterećenja glukozom (engl. *Oral Glucose Tolerance Test*, OGTT).

U liječenju GDM-a važnu ulogu imaju promjena životnih navika uključujući medicinsku nutritivnu dijetoterapiju te umjereno povećanje tjelesne aktivnosti. Dodatno se, u svrhu glukoregulacije, preporučuje primjena inzulina (4).

2. SVRHA RADA

Gestacijski dijabetes najčešći je metabolički poremećaj u trudnica čija je prevalencija u stalnom porastu, kako u svijetu, tako i u Hrvatskoj. U Hrvatskoj se u posljednjih 10 godina pojavnost GDM-a povećala čak nekoliko puta.

Budući da se radi o najčešćem metaboličkom poremećaju u trudnica s mogućim dugoročnim posljedicama na zdravlje majke i djeteta, smatram važnim prikazati trenutna saznanja o ovom poremećaju. Svrha rada je na temelju najnovije dostupne literature pružiti što potpuniji uvid u GDM. U radu će se također opisati i pojasniti specifična obilježja otkrivanja i dijagnostike trudnica s GDM-om te raspraviti suvremene terapijske mogućnosti liječenja i praćenja GDM-a.

3. KLASIFIKACIJA DIJABETESA

Dijabetes melitus ili šećerna bolest (DM) jest naziv za skupinu metaboličkih poremećaja karakteriziranih hiperglikemijom koja nastaje kao posljedica poremećaja u sekreciji inzulina, učinku inzulina ili oboje. Dugoročno, stanje hiperglikemije dovodi do oštećenja i disfunkcije brojnih organskih sustava. Patogeneza DM-a je složen proces koji uključuje autoimuno oštećenje β -stanica pankreasa s posljedičnim nedostatkom inzulina ili rezistenciju tkiva na učinke inzulina. Osnovu poremećaja čini nedostatan učinak inzulina na ciljna tkiva što se očituje poremećajem metabolizma ugljikohidrata, bjelančevina i masti. Poremećaj lučenja i smanjeni učinak inzulina često su istodobno prisutni te može biti nejasno koji je od njih primarno uzrokovao hiperglikemiju (5).

Postavljanje dijagnoze određenog tipa dijabetesa često ovisi o okolnostima prisutnima u trenutku postavljanja dijagnoze te je mnoge pacijente teško svrstati u samo jednu skupinu. Dijabetes općenito možemo podijeliti na: 1. Dijabetes melitus tipa 1 (DM 1) koji nastaje zbog autoimunog uništenja β -stanica uslijed čega dolazi do apsolutnog nedostatka inzulina; 2. Dijabetes melitus tipa 2 (DM 2) koji nastaje kao posljedica progresivnog gubitka funkcije β -stanica uslijed inzulinske rezistencije; 3. Gestacijski dijabetes melitus (GDM) koji se dijagnosticira u drugom ili trećem trimestru trudnoće, a važno je naglasiti da on nije bio prisutan prije trudnoće; 4. Specifične vrste dijabetesa poput monogenских sindroma dijabetesa, neonatalnog dijabetesa i MODY (engl. *maturity onset diabetes of the young*), dijabetesa vezanog uz bolesti egzokrine funkcije pankreasa (cistična fibroza i pankreatitis), lijekovima i kemikalijama izazvanog dijabetesa (kod primjene glukokortikoida, liječenja HIV-a/AIDS-a ili nakon transplantacije organa) (6).

4. DIJABETES I TRUDNOĆA

4.1. Preegzistentni dijabetes i trudnoća

Sve žene generativne dobi s dijabetesom treba informirati o važnosti kontrole glikemije prije začeća. Opservacijske studije ukazuju na povećan rizik dijabetičke embriopatije, osobito anencefalije, mikrocefalije, kongenitalne bolesti srca i kaudalne regresije u trudnica s DM-om. Stoga, treba preporučiti kontrolu glikemije prije začeća uz $HbA1c < 6.5\%$, budući da je upravo takva vrijednost povezana s najnižim rizikom nastanka kongenitalnih anomalija (7). Kako bi se smanjila pojava komplikacija, počevši od puberteta ili pri postavljanju dijagnoze, sve žene generativne dobi s DM-om trebalo bi educirati o riziku malformacija povezanih s neplaniranom trudnoćom i lošom metaboličkom kontrolom te o korištenju učinkovite kontracepcije ukoliko ne žele trudnoću (8).

Žene s DM tipa 1 ili tipa 2 koje planiraju trudnoću ili su trudne trebalo bi educirati o riziku razvoja i progresije dijabetičke retinopatije. Detaljan oftalmološki pregled trebalo bi učiniti prije trudnoće ili u prvom tromjesečju, a potom bi se pacijenticu trebalo pratiti tromjesečno te postpartalno nakon godine dana po preporuci oftalmologa. Žene s postojećom dijabetičkom retinopatijom treba pomno pratiti tijekom trudnoće kako bi se spriječila progresija retinopatije (9). Tijekom prekonceptijskog savjetovanja treba učiniti i testiranje na rubeolu, sifilis, virus hepatitisa B, HIV, Papa test, cervikalne briseve, tipizaciju krvi, propisivanje vitamina (započeti s barem 400 mg folne kiseline) uz savjet o prestanku pušenja.

U sklopu dodatne laboratorijske obrade u svrhu procjene pridruženih komorbiditeta, evaluacije komplikacija dijabetesa i glukoregulacije potrebno je odrediti HbA1c, TSH (engl. *Thyroid-stimulating hormone*), kreatinin te omjer albumina i kreatinina u prvoj jutarnjoj porciji urina. Također je potrebno anamnestički utvrditi uzima li pacijentica potencijalno

teratogene lijekove poput, ACE inhibitora, blokatora angiotenzinskih receptora i statina te obustaviti njihovu primjenu odnosno zamijeniti ih lijekovima koji se mogu uzimati u trudnoći (10).

4.2. Kontrola dijabetesa i glikemijski ciljevi u trudnoći

Rana trudnoća je razdoblje pojačane osjetljivosti na inzulin uz sklonost nižim razinama glukoze i smanjenim potrebama za inzulinom u žena s DM tipa 1. Međutim, inzulinska rezistencija eksponencijalno raste tijekom drugog i ranog trećeg trimestra. U žena s normalnom funkcijom gušterače, lučenje inzulina je dovoljno za održavanje normalne razine glukoze. No, u žena s GDM-om ili preegzistentnim dijabetesom javlja se hiperglikemija, ako se liječenje ne prilagodi povećanoj potrebi za inzulinom (11).

Sukladno smjernicama Američkog društva za dijabetes (engl. *The American Diabetes Association*) preporuča se kontrola razine glukoze natašte uz postprandijalnu samokontrolu glukoze u krvi kod GDM-a i preegzistentnog DM-a u trudnoći kako bi se postigla dobra kontrola glikemije. Neke pacijentice s preegzistentnim dijabetesom trebaju dodatno kontrolirati razinu glukoze u krvi preprandijalno. U trudnoći dolazi do pojave fiziološke anemije, a pritom u laboratorijskim nalazima postupno dolazi do pada vrijednosti hemoglobina, hematokrita i eritrocita (3). Zbog fiziološke anemije u trudnoći, HbA1c je nešto niži, a ciljna vrijednost iznosi 6.0-6.5%. Pritom, vrijednost od 6% može biti optimalna ako se može postići bez značajne hipoglikemije, ali ciljna vrijednost se može podići i na 7% ukoliko je potrebno spriječiti hipoglikemiju (12).

U trudnica s preegzistentnim DM-om, glikemijski ciljevi se obično postižu primjenom inzulina i dijetetskih mjera. Budući da su ciljevi glikemije u trudnoći stroži nego u normalnim uvjetima, trudnice s DM-om trebaju konzumirati dovoljne količine ugljikohidrata sukladno

dozi inzulina kako bi se izbjegla hiperglikemija odnosno hipoglikemija. Upućivanje nutricionistu je važno zbog usvajanja plana prehrane, utvrđivanja odgovarajućeg inzulinsko-ugljikohidratnog omjera te određivanja ciljnih vrijednosti prirasta tjelesne mase (13).

ADA preporuča slijedeće ciljne vrijednosti glukoze za trudnice s dijabetesom tipa 1 ili tipa 2 te s GDM-om: natašte ≤ 5.3 mmol/L, 1 sat postprandijalno ≤ 7.8 mmol/L odnosno 2 sata postprandijalno ≤ 6.7 mmol/L. Navedene vrijednosti ukazuju na optimalnu kontrolu glikemije. U praksi, u trudnica s tipom 1 dijabetesa teško se mogu postići postavljeni ciljevi bez popratne hipoglikemije. Ako trudnice ne mogu postići ove ciljeve bez značajne hipoglikemije, ADA savjetuje manje stroge ciljeve regulacije glikemije na temelju kliničkog iskustva i individualizacije pristupa liječenju bolesti (14).

Opservacijske studije ukazuju da je najmanji rizik pojave fetalnih anomalija povezan s vrijednošću HbA1c 6-6.5% u ranoj trudnoći. U drugom i trećem tromjesečju, vrijednost HbA1c do 6% pokazuje najnižu povezanost s rizikom razvoja velike dojenčadi u odnosu na gestacijsku dob (engl. *large for gestational age, LFGA*), dok se ostali nepovoljni ishodi povećavaju s $A1C \geq 6.5\%$. S obzirom na navedeno, preporuča se ciljna vrijednost A1C od 6-6,5%, međutim i vrijednost manja od 6% može biti optimalna s napredovanjem trudnoće. Važno je naglasiti da bi se ove razine trebale postići bez popratne hipoglikemije koja, pored uobičajenih nuspojava, može povećati rizik poroda dojenčeta male porođajne težine obzirom na gestacijsku dob (engl. *small for gestational age, SFGA*) (12).

S obzirom na promjene metabolizma eritrocita u trudnoći i fiziološke promjene glikemijskih parametara, kao i činjenicu da HbA1c predstavlja integriranu mjeru glikemije te ne može u potpunosti zabilježiti postprandijalnu hiperglikemiju, važno je naglasiti da HbA1c

treba koristiti samo kao pomoćno sredstvo kontrole glikemije u trudnoći, uz redovitu samokontrolu vrijednosti glukoze u krvi (15).

5. GESTACIJSKI DIJABETES

U prošlosti je GDM bio shvaćen kao poremećaj tolerancije glukoze koji se po prvi puta prepoznaje u trudnoći, bez obzira na to je li on postojao i prije trudnoće odnosno perzistirao nakon trudnoće. Takva definicija dovela je do jednoobrazne klasifikacije i dijagnoze GDM-a, međutim, bila je nedovoljno precizna. Sadašnja epidemija pretilosti i šećerne bolesti tipa 2 dovela je do porasta broja žena generativne dobi s neprepoznatim DM tipa 2 (16). Upravo stoga, potrebno je pravovremeno testirati sve žene s rizičnim čimbenicima za razvoj DM-a tipa 2. Dijabetes otkriven standardnim dijagnostičkim kriterijima u prvom trimestru klasificira se kao preezgistentni dijabetes (najčešće DM tip 2, rjeđe tip 1 ili monogeniski dijabetes). GDM je dijabetes po prvi puta dijagnosticiran u 2. ili 3. trimestru trudnoće te se jasno razlikuje od tipa 1 ili tipa 2 DM-a. Budući da GDM nosi povećan rizik razvoja DM tipa 2 nakon trudnoće, trudnice u kojih je dijagnosticiran GDM trebaju doživotno praćenje odnosno periodične kontrole parametara glukoregulacije (17).

Posljednjih godina brojne su organizacije poput ADA, WHO, IFGO zasebno definirale postojeći dijabetes nazočan i prije trudnoće od onog “prolaznog”, povezanog s inzulinskom rezistencijom koji se razvija tijekom trudnoće, GDM-om (5,18). Takva razmišljanja i potreba za preciznijim definicijama proizišla su iz sve veće prevalencije neotkrivenog dijabetesa tipa 2 u žena generativne dobi (19).

Trudnoća je stanje praćeno inzulinskom rezistencijom primarno posredovanom dijabetogenim hormonima uključujući hormon rasta, hormon koji oslobađa kortikotropin (CRH, engl. *corticotropin releasing hormone*), placentalni laktogen i progesteron. Metaboličke promjene posredovane ovim hormonima omogućuju fetusu pristup obilju

hranjivih tvari. Međutim, u trudnica s nedostatnom funkcijom pankreasa u stanju inzulinske rezistencije nastaje GDM (1).

5.1. Prevalencija

GDM se pojavljuje u 3-8% trudnoća, a incidencija raste s pretilošću u populaciji. Prevalencija GDM-a ovisi o etničkoj pripadnosti, testovima probira, karakteristikama populacije trudnica (prosječni BMI i životna dob), odabranoj dijagnostičkoj metodi te dijagnostičkim kriterijima (20). Najnovija istraživanja ukazuju na porast prevalencije dijabetesa u trudnoći u Sjedinjenim Američkim državama (SAD). Većinom je riječ o GDM-u, preegzistentnom DM tipa 1 i tipa 2. Prevalencija GDM-a u SAD-u iznosi 6-7% i u korelaciji je s pojavnosću DM-a tipa 2 (21). Porast prevalencije GDM-a i DM-a tipa 2, usporedo s porastom pretilosti u svijetu je od posebne važnosti, budući da DM tipa 1 i tipa 2 u trudnoći uzrokuju veći rizik za majku i fetus nego GDM.

Dijabetes tijekom trudnoće može biti uzrokom ozbiljnih posljedica po zdravlje majke i djeteta te dovesti do preeklampsije, hidramniona, makrosomije, fetalne organomegalije (hepatomegalije, kardiomegalije), porođajnih trauma i povećane potrebe za kirurškim dovršenjem poroda. Također utječe na perinatalni mortalitet, neonatalne respiratorne i metaboličke komplikacije poput hipoglikemije, hiperbilirubinemije, hipokalcemije i policitemije (22). Na nastanak pobačaja i fetalnih anomalija posebno utječe hiperglikemija tijekom razdoblja organogeneze. Dugoročno, žene s gestacijskim dijabetesom imaju povećan rizik razvoja DM tipa 1 i 2 te kardiovaskularnih bolesti. Dugoročne posljedice po dijete uključuju pretilost, poremećaj tolerancije glukoze i metabolički sindrom (23). Liječenje GDM-a može smanjiti rizik nastanka komplikacija poput preeklampsije i makrosomije (24).

5.2. Rizični čimbenici

Čimbenici rizika za nastanak GDM-a su brojni, a na mogućnost nastanka posebice utječe istodobna pojavnost više rizičnih čimbenika (25). Nastanku pridonosi poremećaj tolerancije glukoze ili GDM u prethodnoj trudnoći uz pripadnost nekim etničkim skupinama primjerice Afroamerikancima ili Azijatima. Na pojavnost također utječe i prisutnost DM-a u obitelji, napose u prvih srodnika, tjelesna masa $\geq 110\%$ idealne tjelesne mase odnosno BMI (engl. *body mass index*) $> 30 \text{ kg/m}^2$, značajan porast tjelesne mase u ranoj mladosti i između trudnoća ili izniman porast tjelesne mase u prvih 18 do 24 tjedana trudnoće (26). Žene starije od 25 godina također imaju povećan rizik razvoja GDM-a kao i one koje su rodile dijete s malformacijama ili čije je dijete neobjašnjeno umrlo u perinatalnom razdoblju. Prisutstvo glikozurije na prvom prenatalnom pregledu, metabolički sindrom, sindrom policističnih jajnika, primjena glukokortikoida, hipertenzija te višeplodna trudnoća također povećavaju rizik nastanka GDM-a (27).

5.3. Probir i dijagnostički kriteriji za gestacijski dijabetes

Probir i dijagnostički testovi za GDM omogućuju rano prepoznavanje i liječenje što može smanjiti morbiditet u fetusa i majke, a posebice makrosomiju, distociju fetalnih ramena i preeklampsiju. Prema multicentričnoj HAPO studiji (engl. *Hyperglycemia Adverse Pregnancy Outcome*) utvrđeno je da rizik pojave neželjenih posljedica u majke, fetusa i novorođenčeta najviše ovisi o vrijednosti glikemije u krvi majke između 24. i 28. tjedna gestacije (2). Upravo je navedena studija ukazala na potrebu za preciznijim dijagnostičkim kriterijima za GDM.

Većina testova probira uključuje primjenu vodene otopine glukoze nakon čega slijedi određivanje vrijednosti glukoze u krvi. Svrha svakog probira jest prepoznati asimptomatske

pojedince s visokom vjerojatnošću rizika razvoja određene bolesti. Nakon učinjenog probira, osobe s povećanim rizikom pristupaju dijagnostičkom testu koji je obično složeniji i skuplji od testa probira. Ponekad se dijagnostički test može primjenjivati sam bez prethodnog testa probira. Prema Cochrane analizi iz 2017. godine, za sada ne postoji dovoljno podataka koji bi ukazali na najbolji način dijagnosticiranja GDM-a bilo primjenom testa probira ili samih dijagnostičkih testova (28). Međutim, u 2017. godini je Američko udruženje opstetričara i ginekologa (engl. *American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG*) istaknulo da su za postavljanje dijagnoze GDM-a potrebna dva abnormalna nalaza OGTT testa, jer smatraju da bi postavljanje dijagnoze na temelju jednog poremećenog nalaza testa dovelo do porasta prevalencije GDM-a (29).

Stoga se za dijagnozu GDM-a koriste se dva pristupa, ili test probira i nakon toga dijagnostički test ili samo dijagnostički test. Češće se primjenjuje testiranje u dva koraka gdje se prvo učini test probira opterećenjem s 50 g glukoze te se nakon jednog sata odredi koncentracija glukoze. Pacijentice koje su pozitivne, upućuju se na dijagnostički test odnosno test opterećenja sa 100 g glukoze te se 3 sata nakon toga odredi razina glukoze. Dijagnoza GDM-a može se postaviti i na temelju izoliranog testa opterećenja sa 75 g glukoze te određivanja razine glukoze 2 sata nakon toga. Postavljanje dijagnoze u dva koraka je manje osjetljivo u odnosu na određivanje samo jednim testom te se tako može propustiti do 25% slučajeva GDM (30). Važno je naglasiti da za sada nema jasnih smjernica koje bi dale prednost jednom ili drugom pristupu. Iako za sada nema jasnih prednosti testiranja i probira u ranoj trudnoći, testiranje se ipak učini kod prvog pregleda ako postoji sumnja na DM tipa 2 (30). Važno je naglasiti da žene s anamnezom GDM-a u prethodnoj trudnoći imaju 48% rizik ponovne pojave bolesti (31). Probir se provodi u žena koje prema ADA i ACOG kriterijima imaju povećan rizik nastanka DM-a. Ako je test u ranoj trudnoći negativan ili nije učinjen,

probir se provodi između 24. i 28. tjedna gestacije (5).

5.3.1. Postavljanje dijagnoze GDM-a u jednom koraku

Međunarodna skupina za istraživanje dijabetesa u trudnoći (engl. *Association of Diabetes and Pregnancy Study Group, IADPSG*) je definirala dijagnostičke vrijednosti za GDM prema prosječnoj vrijednosti glukoze natašte te vrijednostima izmjerenim 1 h i 2 h nakon OGTT sa 75 g glukoze u trudnica između 24. i 28. tjedna trudnoće. Takav pristup postavljanja dijagnoze GDM-a naziva se pristupom jednog koraka. Test valja učiniti između 24. i 28. tjedna gestacije u trudnica u kojih prethodno nije postavljena dijagnoza preegzistentnog dijabetesa. OGTT se provodi ujutro i natašte pri čemu od zadnjeg obroka mora proći barem 8 sati. Dijagnoza GDM-a se postavlja prema vrijednostima glukoze u plazmi natašte ≥ 5.1 mmol/L, nakon jednog sata ≥ 10.0 mmol/L te nakon dva sata ≥ 8.5 mmol/L. Pritom je važno naglasiti da je za postavljanje dijagnoze GDM-a dovoljna samo jedna povišena vrijednost glukoze tijekom navedenih mjerenja. Dijagnoza GDM-a u jednom koraku značajno povećava učestalost dijagnosticiranja GDM-a (5-6% do 15-20%), ponajprije zato što je samo jedna povišena vrijednost glukoze dovoljna za postavljanje dijagnoze (32). Očekivani porast učestalosti GDM-a mogao bi imati značajan utjecaj na troškove i potrebe medicinske infrastrukture te ima potencijal medikalizacije trudnoća koje su prethodno dijagnosticirane kao normalne. Ipak, ADA preporučuje ove dijagnostičke kriterije s namjerom optimizacije ishoda trudnoće, jer su to jedini kriteriji temeljeni na rezultatima trudnoće, a ne na predviđanju pojave dijabetesa u majke.

Očekivane koristi za potomstvo proizlaze iz intervencijskih ispitivanja usmjerenih na trudnice s nižim razinom vrijednostima glikemije koje prema ranijim dijagnostičkim kriterijima ne bi udovoljavale dijagnozi GDM-a. U tim je studijama utvrđena smanjena stopa

LFGA i preeklampsije. Za sada nema podataka o tome kako liječenje trudnica s blago povišenim razinama glukoze utječe na njihov budući rizik za razvoj DM tipa 2 i rizik potomstva za razvoj pretilosti, dijabetesa i drugih metaboličkih poremećaja. Dodatne, dobro osmišljene kliničke studije potrebne su za određivanje optimalnog intenziteta praćenja i liječenja žena s GDM-om dijagnosticiranim pristupom jednog koraka (33).

5.3.2. Postavljanje dijagnoze GDM-a u dva koraka

Postavljanje dijagnoze GDM-a u dva koraka sastoji se od probira jednosatnim testom opterećenja s 50 g glukoze (engl. *glucose loading test, GLT*), nakon čega slijedi trosatni test sa 100 g za one pozitivne na testu probira. Probir uključuje primjenu 50 g glukoze peroralno, bez obzira na vrijeme proteklo od posljednjeg obroka te određivanje koncentracija glukoze u plazmi nakon 1 sata. Test valja učiniti u trudnica u kojih prethodno nije postavljena dijagnoza preegzistentnog dijabetesa između 24. i 28. tjedna gestacije. Koncentraciju glukoze potrebno je izmjeriti iz venske plazme primjenom pouzdane enzimatske metode. Test probira je pozitivan ukoliko su vrijednosti glukoze ≥ 7.2 mmol/L, 7.5 mmol/L, ili 7.8 mmol/L (ovisno o korištenim kriterijima). Ukoliko je izmjerena vrijednost glukoze ≥ 11.1 mmol/L, moguće je postaviti dijagnozu GDM-a bez daljnjeg testiranja testom opterećenja sa 100 g glukoze. U trudnica pozitivnih na testu probira u sljedećem koraku valja učiniti OGTT sa 100 g glukoze natašte. Dijagnoza GDM-a može se postaviti ako su prisutne barem dvije od sljedeće četiri vrijednosti koncentracije glukoze mjereći natašte te nakon 1., 2. i 3. sata; vrijednost natašte ≥ 5.3 mmol/L, nakon 1. sata ≥ 10.0 mmol/L, nakon 2. sata ≥ 8.6 mmol/L te nakon 3. sata ≥ 7.8 mmol/L sukladno Carpenter-Coustan kriterijima (32). Jednakovrijedni su kriteriji "The National Diabetes Data Group" (NDDG) koji uključuju vrijednost natašte ≥ 5.8 mmol/L,

nakon 1. sata ≥ 10.6 mmol/L, nakon 2. sata ≥ 9.2 mmol/L i nakon 3. sata ≥ 8 mmol/L (33).

Nacionalni institut za zdravstvo (engl. *National Institutes of Health, NIH*) je na konferenciji 2013. godine preporučio dvostupanjske dijagnostičke kriterije za GDM (34). Naglašava se da određivanje HbA1c između 24. i 28. tjedna trudnoće nema prednost u odnosu na GLT kao ni primjena pristupa jednog koraka, a taj pristup povećava i prevalenciju trudnica s GDM-om (34). Štoviše, probir s 50 g oralne glukoze ne zahtijeva gladovanje što je mnogim trudnicama lakše postići. Dodatno, liječenje hiperglikemije dijagnosticirane dvostupanjskim pristupom smanjuje rizik pojave makrosomije, LFGA i distocije fetalnih ramena, a bez povećanja rizika od SFGA (35). ACOG također podržava pristup u dva koraka, no predlaže da se za dijagnozu GDM-a koristi samo jedna povišena vrijednost glukoze (36). Ako se usvoji taj pristup, incidencija GDM-a će se strategijom dijagnoze u dva koraka vjerojatno značajno povećati. Stoga, ACOG preporuča primjenu bilo kojeg od dva seta dijagnostičkih vrijednosti za 3-satni 100-g OGTT (37-40). Svaki se temelji na različitim matematičkim pretvorbama originalnih preporučenih vrijednosti koji koriste krvnu i neenzimatsku metodu za određivanje glukoze u plazmi. Posljednja analiza podataka kliničkog ispitivanja ranog dijagnosticiranja i liječenja blagog GDM-a pokazala je da je liječenje bilo približno jednako za trudnice s nižim i višim dijagnostičkim vrijednostima (38,39). Ukoliko se primjenjuje pristup u dva koraka, čini se da je povoljnije koristiti niže dijagnostičke vrijednosti (41,42).

6. LIJEČENJE

Promjena životnih navika važan je dio liječenja GDM-a i u većine je trudnica dovoljna za kontrolu glikemije. Mnoga randomizirana kontrolirana ispitivanja pokazuju da se rizik GDM-a može smanjiti pravilnom prehranom, vježbanjem i promjenom životnih navika, osobito kada se s njihovom primjenom započne tijekom prvog ili rano u drugom tromjesečju

trudnoće (4). Lijekove treba primijeniti samo u slučaju nepostizanja zadanih ciljeva glukoregulacije. Inzulin je najbolji odabir za liječenje hiperglikemije u GDM-u, budući da ne prolazi placentalnu barijeru u mjerljivoj razini. Metformin i gliburid mogu se koristiti, ali oba prolaze posteljicu, pritom metformin u većoj mjeri nego gliburid. Važno je naglasiti da trenutno ne postoji dovoljno podataka o dugoročnoj sigurnosti primjene oralnih antihiperglikemika u trudnoći.

6.1. Dijetoterapija

Nakon postavljanja dijagnoze GDM-a liječenje započinje provođenjem dijetetskih mjera uz odgovarajuću tjelesnu aktivnost. Ciljevi dijetoterapije uključuju postizanje normoglikemije, spriječavanje nastanka ketoze, osiguravanje odgovarajućeg prirasta tjelesne mase, a sve s ciljem dobrobiti fetusa i majke. Liječenje obuhvaća postizanje odgovarajuće tjelesne mase i vrijednosti glukoze sukladno preporukama 5. Međunarodne konferencije o GDM-u (13): vrijednost glukoze natašte ≤ 5.3 mmol/L, 1 sat nakon obroka ≤ 7.8 mmol/L i 2 sata nakon obroka ≤ 6.7 mmol/L. Studije ukazuju da 70-85% žena s GDM-om može dobro kontrolirati bolest samo dijetetskim mjerama (43).

Dijetetske mjere uključuju primjenu personaliziranog plana prehrane uz odgovarajući unos kalorija potreban za promicanje fetalnog, neonatalnog i majčinog zdravlja. Istovremeno treba postići ciljne vrijednosti glikemije uz odgovarajući gestacijski prirast mase. Za sada nema istraživanja o optimalnom dnevnom unosu kalorija u trudnica s GDM-om, a također nije utvrđeno da su njihove kalorijske potrebe različite od onih u trudnica bez GDM-a. Plan prehrane trebao bi biti temeljen na optimalno uravnoteženoj prehrani (engl. *Dietary Reference Intakes, DRI*) koja za sve trudnice preporuča najmanje 175 g ugljikohidrata, 71 g proteina i 28

g vlakana. Ne-kalorična sladila, kao što je aspartam, mogu se koristiti samo umjereno. Podatci iz kliničke prakse ukazuju da je trudnicama potrebno 1800 do 2500 kcal dnevno (44). Uobičajeni plan prehrane za trudnice s GDM-om uključuje tri glavna obroka te između glavnih obroka dva do četiri manja obroka užine. Prilagodba plana obroka treba biti stalna i temeljena na rezultatima samokontrole vrijednosti glukoze, apetita i primjećenog obrasca prirasta tjelesne mase. Pojedinačna procjena i samokontrola glukoze u krvi koriste se za utvrđivanje i promjenu specifičnih prehrambenih preporuka.

6.2. Samokontrola

Optimalan pristup praćenja vrijednosti glukoze još nije utvrđen. Nakon postavljanja dijagnoze GDM-a, poželjno je koncentraciju glukoze određivati najmanje četiri puta dnevno, natašte i jedan ili dva sata nakon prvog zalogaja svakog glavnog obroka (45). Upravo se višestrukim dnevnim mjerenjima omogućuje prepoznavanje trudnica koje trebaju započeti liječenje antihiperглиkemicima. Korisno je voditi dnevnik izmjerenih vrijednosti glukoze i dnevnik prehrane. To olakšava prepoznavanje glikemijskih uzoraka i pomaže u tumačenju rezultata pohranjenih u suvremenim uređajima za mjerenje glukoze.

Iako ne postoje podatci o učestalosti samokontrole (engl. *Self Monitoring of Blood Glucose, SMBG*) u GDM-u, mnogi liječnici smanjuju učestalost praćenja glukoze nakon postizanja dobre kontrole glikemije pomoću dijetoterapije (13). U randomiziranom ispitivanju žena s GDM-om dobro kontroliranim dijetoterapijom, testiranje glukoze u krvi svaki drugi dan u odnosu na četiri puta dnevno rezultiralo je sličnim porođajnim masama i učestalošću makrosomije (14). Stoga se u trudnica s blagim GDM-om preporuča smanjiti učestalost praćenja glukoze na svaki drugi dan te tako uštedjeti novac i olakšati trudnicama praćenje vrijednosti glukoze. U trudnica s GDM-om vrijednosti glukoze potrebno je odrediti nakon buđenja i nakon jela. Budući da same vrijednosti glukoze natašte ne mogu dobro predvidjeti

potrebu za liječenjem inzulinom, važno je također postprandijalno mjerenje glukoze. Naime, postprandijalno dolazi do hiperglikemije kao posljedice inzulinske rezistencije u trudnoći (46). S obzirom na to da nema dovoljno podataka o optimalnoj učestalosti mjerenja, postprandijalna procjena vrijednosti glukoze može se provesti jedan ili dva sata nakon početka svakog obroka. Kontinuiranim praćenjem razine glukoze mogu se prepoznati vršni porasti vrijednosti postprandijalne glukoze, no budućim istraživanjima trebalo bi utvrditi njihov utjecaj na ishode GDM-a (47). Prema studiji provedenoj na trudnicama s GDM-om liječenim inzulinom, postprandijalno praćenje razine glukoze jedan sat nakon jela bilo je povezano sa sljedećim prednostima u usporedbi s preprandijalnim praćenjem: boljom kontrolom glikemije (HbA1c 6.5% u odnosu na 8.1%), nižom incidencijom LFGA (12% u odnosu na 42%), nižom stopom carskog reza (12% u odnosu na 36%).

Kontinuirano praćenje razine glukoze može dovesti do boljeg ishoda nego česte samokontrole. U randomiziranom ispitivanju na 340 trudnica s GDM-om utvrđenim IADPSG kriterijima, provedeno je kontinuirano praćenje glukoze ili SMBG sedam puta dnevno (48). Ciljevi SMBG uključivali su vrijednost glukoze ≤ 5.3 mmol/L i postprandijalne vrijednosti ≤ 7.8 mmol/L. Ciljevi kontinuiranog praćenja glukoze bili su isti, s dodatnim ciljem da sve vršne postprandijalne vrijednosti glukoze > 7.8 mmol/L traju ≤ 10 minuta i bilo koja epizoda asimptomatske hipoglikemije < 3.3 mmol/L traje < 30 minuta. U trudnica koje su kontinuirano pratile razinu glukoze potreba za liječenjem inzulinom bila je dva puta veća u odnosu na SMBG skupinu. One su također u značajno manjoj mjeri razvijale preeklampsiju te je učestalost primarnog carskog reza i LFGA bila manja. Ipak, SFGA je bio veći u skupini trudnica s kontinuiranim praćenjem glukoze (48). Ovi rezultati upućuju na to da povećanje intenziteta praćenja glukoze te primjena inzulina mogu dodatno poboljšati ishode trudnoće s

GDM-om. Međutim, prednosti i rizici ovog pristupa zahtijevaju više studija na drugim populacijama.

6.3. Farmakološka terapija

Trudnice s većim početnim stupnjem hiperglikemije trebaju raniji početak farmakološkog liječenja, budući takav pristup pokazuje poboljšanje perinatalnih ishoda (49). Inzulin se preporuča kao prvi izbor u liječenju GDM-a. Iako izolirana randomizirana kontrolirana ispitivanja ukazuju na učinkovitost i kratkotrajnu sigurnost metformina i gliburida, oba lijeka prolaze posteljicu i za sada ne postoji suglasnost o njihovoj primjeni (50). Najnoviji sustavni pregled usporednih randomiziranih kontroliranih ispitivanja metformina i gliburida kod GDM-a nije pokazao razlike glede ishoda za majku i fetus (51). Novija usporedna ispitivanja ukazuju da su gliburid i metformin podjednako dobri peroralni antihiperglikemici za kontrolu razine glukoze u trudnoći s prihvatljivim sigurnosnim profilom. U jednoj su studiji oba lijeka pokazala visoku učinkovitost u liječenju GDM-a uz značajno smanjenu potrebu za inzulinom te manju prednost metformina kao prve linije terapije. Međutim, za konačan sud potrebna su dodatna istraživanja, budući da podatci o dugoročnoj sigurnosti nisu dostupni niti za jedan oralni antihiperglikemik (52).

6.3.1. Inzulin

Inzulin je u nekih trudnica neophodan za liječenje hiperglikemije, stoga ga treba primjenjivati sukladno smjernicama. Moguća je primjena lijeka u više dnevnih injekcija ili kontinuirana primjena inzulina, a niti jedna od ovih metoda nema značajnu prednost tijekom trudnoće (53). U trudnica s GDM-om, liječenje inzulinom započinje se ako dijetoterapijom nije moguće postići ciljne vrijednosti glukoze. Podatci iz randomiziranih studija upućuju na to da propisivanje inzulina u trudnica s neizravnim dokazima fetalne hiperinzulinemije (npr.

ultrazvuk koji pokazuje opseg abdomena ploda > 75. percentile u ranom trećem tromjesečju) omogućava ciljano liječenje onih s najvećim rizikom razvoja makrosomne dojenčadi (54).

Na temelju meta-analize iz 2014. uočeno je da učestala ultrazvučna kontrola trudnica s GDM-om smanjuje pojavu LFGA u usporedbi s rjeđim kontrolama, ali povećava učestalost ultrazvučnih pregleda i broj trudnica u kojih je neophodno liječenje inzulinom. Ako se ultrazvukom utvrdi povećanje opsega abdomena fetusa, tada se bez obzira na razinu glikemije započinje liječenje inzulinom s ciljem smanjenja rizika makrosomije (55). U trudnica čiji fetusi imaju opseg abdomena < 75. percentile treba poticati redovitu samokontrolu i u slučaju blage hiperglikemije odgoditi terapiju inzulinom. Inzulin nije potrebno primijeniti ako nije uočen povećan tjelesni rast fetusa jer se tako umanjuje rizik jatrogenog ograničavanja rasta. (56).

Doza inzulina razlikuje se ovisno o tjelesnoj masi trudnice, etničkim obilježjima i vrijednostima glikemije, ali većina studija ukazuje na to da je ukupna doza inzulina u rasponu od 0.7-2 jedinice po kg tjelesne mase dovoljna za postizanje dobre kontrole glikemije. Doza i vrsta inzulinskog režima prilagođavaju se na temelju vrijednosti glukoze u krvi zabilježene tijekom praćenja (57). Bez obzira na tjelesnu težinu, trudnici s postprandijalno povišenom vrijednosti glukoze propisuje se početna doza od 30 jedinica (20 jedinica inzulina srednje dugog djelovanja i 10 jedinica brzo djelujućeg inzulina) ujutro prije doručka. Ako se GDM dijagnosticira i terapija započne prije trećeg tromjesečja, počinje se s polovicom ove doze, jer otpornost na inzulin nije dosegla maksimalnu razinu u drugom tromjesečju. Udio srednje dugo djelujućeg i brzo djelujućeg inzulina u omjeru 2:1 temelji se na obrascu otpuštanja inzulina u normalnih trudnica u trećem tromjesečju. Ako razina glukoze poslije večere ostaje povišena, tada se dodatno aplicira brzo djelujući inzulin neposredno prije večere. Ako je glukoza natašte povišena, srednje dugo djelujući inzulin može se davati zajedno s večernjom

dozom brzo djelujućeg inzulina ili se može davati odvojeno prije spavanja. Ponekad je potrebna dodatna doza inzulina brzog djelovanja za održavanje normoglikemije poslije ručka, tako da su ukupno potrebne četiri injekcije dnevno. Pokazano je da režim davanja četiri puta dnevno poboljšava kontrolu glikemije i perinatalni ishod u usporedbi s režimom davanja dva puta dnevno, iako nije utvrđen utjecaj tih režima davanja na stope makrosomije (58).

Budući da svaki režim inzulina zahtijeva serijsku prilagodbu doze kao odgovor na specifične vrijednosti glukoze izmjerene natašte ili postprandijalno, početnu dozu treba smatrati temeljnim polazištem liječenja. Prilagođavanje doze inzulina kao odgovor na visoke vrijednosti glukoze obično je u rasponu od 10% do 20% povećanja doze, osobito kod pretilih trudnica s GDM-om koje vjerojatno neće razviti hipoglikemiju, osim ako se izostavi obrok nakon inzulina. Titracija doze inzulina prema razini glukoze u krvi temelji se na čestoj samokontroli. Potrebno je četiri do šest mjerenja glukoze svaki dan kako bi se optimizirala terapija (natašte i jedan ili dva sata postprandijalno s mogućim mjerenjem prije ručka i prije večere). Na taj se način osigurava postupno povećanje doze inzulina, budući da se s napredovanjem trudnoće povećava i fiziološka potreba za njime. Primjerice, blizanačka trudnoća komplicirana GDM-om može zahtijevati približno udvostručenje potrebe za inzulinom. Ako je koncentracija glukoze u krvi natašte visoka, inzulin srednje dugog djelovanja, npr. NPH inzulin ili dugodjelujući inzulinski analog odnosno bazalni inzulin se primjenjuje uvečer prije spavanja, obično u 21 ili 22 sata. Pritom se koristi početna doza od 0.2 jedinice/kg tjelesne težine. Ako su postprandijalne koncentracije glukoze u krvi visoke, analozi inzulina s brzim djelovanjem, kao što su aspart ili lispro inzulin, daju se prije glavnih obroka. Primjenjuju se prema okvirnom izračunu 1.5 jedinica inzulina za 10 g ugljikohidrata kod doručka i 1 jedinica za 10 g ugljikohidrata za ručak i večeru. Ponekad je potrebno dodati

još jednu dozu NPH inzulina ili dugodjelujućeg inzulinskog analoga ujutro u 9 ili 10 sati pazeći da razmak između aplikacije dvije doze bude oko 12 sati.

Ako su preprandijalne i postprandijalne koncentracije glukoze u krvi visoke odmah se započinje s intenziviranom terapijom (brzodjelujući inzulinski analog prije glavnih obroka te NPH inzulini ili dugodjelujući analog inzulina u jednoj ili dvije doze). Ukupna početna doza je 0.7 jedinica/kg do 12. tjedna gestacije, 0.8 jedinica/kg između 13. i 26. tjedna, 0.9 jedinica/kg 26. - 36. tjedan i 1.0 jedinica/kg ukoliko se inzulini uvode nakon 36. tjedna trudnoće. U izrazito pretilih trudnica, početne doze inzulina mogu se povećati na 1.5 do 2.0 jedinica/kg tjelesne težine kako bi se prevladala kombinirana inzulinska rezistencija uslijed trudnoće i pretilosti. Inzulini se raspodijele prema sljedećem rasporedu: 50% kao NPH inzulini ili dugodjelujući bazalni analog u jednoj ili dvije doze te 50% kao brzodjelujući analog inzulina podijeljen u tri preprandijalne doze.

Primjena inzulinskog pripravka niske antigenosti može smanjiti transplacentalni prijenos protutijela na inzulini, pri čemu je humani inzulini najmanje imunogen među komercijalno dostupnim pripravcima. Analozii inzulina s brzim djelovanjem (lispro, aspart) pokazali su prihvatljiv sigurnosni profil u trudnoći uz minimalan transplacentalni prijenos. Neonatalni ishodi su slični onima u žena koje su liječene regularnim inzulinom (59). Oni također poboljšavaju postprandijalnu razinu glukoze u usporedbi s humanim inzulinom i povezani su s manjim rizikom nastanka odgođene postprandijalne hipoglikemije.

Za sada nema mnogo podataka o učinkovitosti i sigurnosti analoga inzulina dugog djelovanja (glargin i detemir inzulini) u trudnoći. Multinacionalno ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti detemir inzulina u liječenju trudnica s DM tipa 1 pokazalo je dobre rezultate glede sigurnosti i učinkovitosti (60). Stoga je FDA (engl. *Food and Drug Administration*)

premjestila detemir inzulin iz "C" u "B" kategoriju lijekova koji se mogu koristiti u trudnoći. *In vitro* studije su pokazale da inzulin glargin ne prelazi placentu (61). Stoga se čini da su detemir i glargin inzulini sigurni za primjenu u trudnoći (88). Ipak se na temelju dostupnih podataka prednost daje humanom NPH inzulinu u trudnica s GDM-om (60). Postoje pouzdani podatci koji podupiru sigurnost i učinkovitost NPH inzulina u trudnoći, a doze se mogu prilagoditi promjenjivim razinama glukoze u trudnica.

6.3.2. Oralni antihyperglikemici

Gliburid je najčešće primjenjivani oralni antihyperglikemik za liječenje GDM-a u SAD-u, iako je i dalje potreban oprez u pogledu njegove uporabe tijekom trudnoće sve dok se temeljito ne utvrdi njegova sigurnost (62). Prema dostupnim podacima, primjena gliburida nije rezultirala boljim ishodom trudnoće u odnosu na inzulin, a neki ishodi bili su nepovoljniji. Koncentracije gliburida u pupčanoj vrpici dosežu približno 70% majčine vrijednosti lijeka. Gliburid je u ispitivanjima povezan s višom stopom neonatalne hipoglikemije i makrosomije nego inzulin ili metformin (63). Kao i kod terapije inzulinom, gliburid se mora pažljivo rasporediti uz obroke i užine kako bi se spriječila hipoglikemija u trudnice. Najčešće se koriste početne doze od 2.5 do 5 mg jednom dnevno, a doza se po potrebi povećava do najviše 20 mg/dan. Ponekad je potrebna primjena gliburida dva puta dnevno za održavanje normoglikemije. Gliburid nije registriran u Republici Hrvatskoj.

Metformin je povezan s nižim rizikom nastanka neonatalne hipoglikemije i manjim prirastom tjelesne mase majki u odnosu na one liječene inzulinom. Međutim, metformin može neznatno povećati rizik prijevremenog poroda (64). Nadalje, gotovo polovica trudnica s GDM-om koje su u početku liječene metforminom trebale su dodatni inzulin za postizanje prihvatljive razine glikemije. Razine metformina u pupkovini bile su veće od razine lijeka u krvi majke. Za sada ni jedna od studija i meta-analiza nije procijenjivala dugoročni ishod

primjene lijeka na potomstvo. Trudnice liječene oralnim antihyperglikemicima treba informirati da lijekovi prelaze posteljicu i iako za sada nisu dokazani štetni učinci na fetus, dugoročne studije nedostaju (64).

7. POSLJEDICE GESTACIJSKOG DIJABETESA NA ZDRAVLJE MAJKE

Većina žena s GDM-om nakon poroda ima uredne vrijednosti glukoze. Međutim, postoji veliki rizik pojave GDM-a u sljedećim trudnoćama kao i rizik razvoja predijabetesa i dijabetesa tijekom narednih pet godina. Za sada randomiziranim ispitivanjima nije utvrđena optimalna skrb za žene s povećanim rizikom ravoja tih komplikacija. Ispitivanja provedena interaktivnom intervencijom putem interneta i telefona zabilježila su povoljan učinak gubitka tjelesne mase nakon trudnoće u žena s GDM-om što upućuje na to da bi promjena životnih navika mogla imati povoljan učinak na smanjivanje negativnih posljedica GDM-a (65). Jedna do dvije trećine žena s GDM-om razvit će GDM u idućoj trudnoći. U studiji provedenoj na više od 65 000 trudnoća, rizik GDM-a u drugoj trudnoći među ženama sa i bez prethodnog GDM-a bio je 41%, odnosno 4%. Veći rizik pojave recidiva imaju žene starije životne dobi, višerotkinje te one u kojih je zabilježen veći porast tjelesne mase između trudnoća. Veća porođajna masa djeteta kao i tjelesna masa majke prije trudnoće također su povezane s recidivom GDM-a (66).

GDM dugoročno povećava rizik razvoja DM tipa 1 i tipa 2, metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih bolesti. Čini se da su ti rizici posebno visoki kod istodobne pojave GDM-a i gestacijske hipertenzije. U 20% žena s GDM-om tijekom ranog postpartalnog razdoblja uočena je smanjena tolerancija glukoze. Nadalje, žene s GDM-om imaju veću vjerojatnost razvoja metaboličkog sindroma uz aterogeni profil lipida te krvožilnu bolest unutar 3 mjeseca nakon poroda u odnosu na žene bez GDM-a. U studiji provedenoj na ženama s blagim GDM

(normoglikemija na OGTT testu učinjenom natašte), otprilike trećina je razvila metabolički sindrom unutar 5 do 10 godina od poroda (67).

Meta-analiza iz 2009. je pokazala da žene s GDM-om imaju znatno veći rizik razvoja DM tipa 2 od žena s normoglikemijskim trudnoćama. Relativni rizik bio je 4.69 puta veći u prvih pet godina nakon poroda i 9.34 veći u periodu nakon pet godina od poroda. Apsolutni rizici okvirno su prikazani u populacijskoj studiji, pri čemu je incidencija DM tipa 2 u žena s prethodnim GDM-om bila 3,7% 9 mjeseci nakon poroda, 4,9% 15 mjeseci nakon poroda, 13,1% 5 godina nakon poroda i 18,9% 9 godina nakon poroda (u odnosu na 2% u kontrolama bez GDM-a). Nakon 15 do 25 godina, rizik je 50% do 70%. Zaključno, u 10% do 31% žena postavljanje dijagnoze DM-a prethodi GDM-u (68). Opseg struka i BMI najviše koreliraju s razvojem DM tipa 2 u žena s GDM-om kao i bez GDM-a (59). DM tipa 2 razvija se u 50% do 75% pretilih žena ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) i anamnezom GDM-a u usporedbi s manje od 25% žena s GDM-om i normalnom tjelesnom masom nakon poroda. Drugi važni čimbenici rizika su potreba za liječenjem inzulinom tijekom trudnoće i postavljanje dijagnoze GDM-a u ranoj fazi trudnoće do 24. tjedna gestacije. Dodatni čimbenici rizika za poremećaj tolerancije glukoze i pojavu DM-a kasnije u životu uključuju prisutnost autoantitijela (npr. protutijela na dekarboksilazu glutaminske kiseline ili s inzulinomom povezanog antigena 2), visoke koncentracije glukoze u krvi tijekom trudnoće i ranog postpartalnog razdoblja, veću koncentraciju glukoze u plazmi prilikom dijagnosticiranja GDM-a i visoke vrijednosti glukoze pri OGTT-u, neonatalnu hipoglikemiju te GDM u više od jedne trudnoće (69). Sljedeća trudnoća povećava rizik pojave DM tipa 2 tri puta u usporedbi sa ženama koje nisu bile ponovno trudne (70). Čini se da ponavljana izloženost inzulinskoj rezistenciji tijekom trudnoće utječe na smanjenje funkcije beta-stanica što u visokorizičnih pojedinaca dovodi do razvoja DM tipa 2. Broj poroda, velika porođajna masa fetusa i dijabetes u srodnika prvog stupnja manje su povezani s kasnijim razvojem dijabetesa (70).

GDM također predstavlja čimbenik rizika za razvoj DM tipa 1, osobito u populacijama s visokom prevalencijom ovog poremećaja. Specifični HLA aleli (DR3 ili DR4) daju podložnost razvoju DM tipa 1, kao i prisutnost autoprotutijela na beta stanice Langerhansovih otočića, dekarboksilazu glutaminske kiseline ili s inzulinom povezan antigen 2 (70). GDM u mršavih trudnica, potreba za liječenjem inzulinom, dijabetična ketoacidoza tijekom trudnoće i postpartalna hiperglikemija također upućuju na preegzistentni neprepoznati DM tipa 1 ili na visoki rizik razvoja dijabetesa tipa 1 (71). Trudnice s GDM-om imaju veći rizik razvoja kardiovaskularnih bolesti (KVB) te pojave ovih bolesti u mlađoj dobi u odnosu na žene bez GDM-a. Čak i blaži poremećaj glukoze prepoznat kao abnormalni test opterećenja glukozom uz normalni test tolerancije glukoze, identificira žene s povećanim rizikom budućeg razvoja kardiovaskularnih bolesti. Ostaje nejasno je li povećanje KV rizika neovisno o budućem razvoju DM tipa 2 i čimbenicima poput pretilosti i pušenja (72).

ACOG i ADA upućuju na potrebu dugoročnog praćenja žena s GDM-om. Između 4. i 12. tjedna nakon poroda preporuča se učiniti dvosatni OGTT sa 75 g glukoze. Određivanje vrijednosti glukoze u plazmi natašte je druga mogućnost, dok je vrijednost glikiranog hemoglobina (HbA1c) prihvatljiva zamjena u pacijentica u kojih je dobivanje uzorka natašte nezgodno. Međutim važno je naglasiti da je nakon poroda, zbog povećanog metabolizma crvenih stanica, taj test manje pouzdan (15).

Farmakoterapija također može imati ulogu u sprječavanju kasnijeg razvoja DM tipa 2. Čini se da promjene životnih navika i terapija metforminom smanjuju učestalost razvoja DM-a za oko 50% u usporedbi s placebom u žena s anamneznom GDM-a. Međutim sam metformin je manje učinkovit nego promjena životnih navika u žena bez prethodnog GDM (73). Žene s urednim nalazima potrebno je informirati o dojenju kao čimbeniku smanjenja dugoročnog rizika razvoja DM-a tipa 2.

8. RASPRAVA

U prošlosti je GDM bio smatran dijabetesom otkrivenim ili po prvi puta prepoznatim u trudnoći. Međutim zbog porasta prevalencije DM tip 2 u žena generativne dobi, brojne su organizacije poput ACOG, WHO i ADA uvidjele potrebu za jasnim razdvajanjem preegzistentnog dijabetesa od GDM-a. Prema najnovijim shvaćanjima, GDM je dijabetes otkriven u drugom ili trećem tromjesečju trudnoće te on nije postojao prije trudnoće (1-4). Budući da GDM nosi značajan rizik po trudnicu i potomstvo mnogi autori naglašavaju važnost pravodobnog liječenja u otklanjanju ranih i kasnih komplikacija. Ipak, zanimljivo je da Landon i suradnici u svom istraživanju iz 2015. nisu pronašli pozitivan učinak liječenja GDM-a na smanjenje pretilosti i poremećaja tolerancije glukoze u potomstvu (33). Stoga je važno daljnjim istraživanjima dugoročno pratiti veći broj djece majki s GDM-om te tako procijeniti stvarni učinak liječenja GDM-a na rizik za potomstvo.

Za nastanak GDM-a ključna je ponavljana izloženost inzulinskoj rezistenciji tijekom trudnoća što dovodi do smanjenja funkcije beta-stanica, a u visokorizičnih žena i do razvoja DM tipa 2. Peters i suradnici uočili su da svaka sljedeća trudnoća povećava rizik pojave DM tipa 2 za tri puta (70). Poseban problem predstavlja stalan porast prevalencije GDM-a i DM tipa 2 usporedno s porastom pretilosti, kako u svijetu, tako i u Hrvatskoj (3). U nekoliko opservacijskih studija razmotrio se utjecaj gubitka tjelesne mase prije trudnoće na pojavu GDM-a. Tako su, Glazer i suradnici kohortnim istraživanjem iz 2004. pokazali kako porast tjelesne mase za 4.5 kg između trudnoća dovodi do značajno većeg rizika pojave GDM-a (75).

Probir i dijagnostički testovi za GDM omogućuju rano prepoznavanje potrebe za terapijom. Trenutni prijevori stručnih skupina glede dijagnoze GDM-a proizlaze iz činjenice da postoje podatci koji govore u prilog jednostupanjskom odnosno dvostupanjskom

dijagnostičkom pristupu (38-41). Analiza troškova i koristi ukazuje na to da je pristup u jednom koraku isplativ samo ako se trudnice s GDM-om i nakon trudnoće prate s ciljem spriječavanja razvoja dijabetesa tipa 2 (40). Prema Van Leeuwenu i suradnicima pristupom dva koraka propustit će se oko 25% trudnica s GDM-om (30). Međutim, ACOG upozorava da će primjenom pristupa jednog koraka doći do porasta prevalencije GDM-a i posljedično porasta broja prenatalnih pregleda i intervencija, a bez jasnog povoljnog utjecaja na zdravlje trudnica (29). Međunarodno su prihvaćeni dijagnostički kriteriji IADPSG ("jednostupanjska strategija"), a novi podatci govore u prilog poboljšanog ishoda trudnoće uz uštedu troškova kod ove dijagnostičke metode. Međutim, još uvijek nema dovoljno usporednih podataka koji bi ukazali na jasnu prednost jednog pristupa pred drugim (39,40). Osim toga, trudnice s GDM-om dijagnosticiranim sukladno IADPSG kriterijima imaju slične ishode kao trudnice dijagnosticirane pristupom dva koraka. Trenutno su u tijeku studije dugoročnog ishoda trudnoće s GDM-om koje bi trebale pridonijeti uspostavljanju jedinstvenog pristupa dijagnostici GDM-a.

Optimalno vrijeme početka liječenja GDM-a također je predmetom određenih neslaganja. Trudnice s većim početnim stupnjem hiperglikemije zahtijevaju raniji početak farmakološkog liječenja, a takav je pristup u dvije velike randomizirane studije ukazao na poboljšan perinatalni ishod. Međutim, analizom podataka randomiziranih istraživanja Landon i suradnici uvidjeli su slične ishode trudnoća u trudnica s blagim GDM-om, bez obzira na to je li liječenje započelo između 24. i 30. tjedna ili nakon 30. tjedna gestacije (33).

U trudnica u kojih se dijetetskim mjerama ne može postići glukoregulacija, lijek izbora je inzulin prema preporukama ACOG i ADA. No, prema Društvu za maternalnu i fetalnu medicinu (engl. *the Society of Maternal-Fetal Medicine*), metformin također može biti lijek prvog izbora. Ipak, naglašavaju da je inzulin najučinkovitiji u kontroli hiperglikemije i

povoljan za primjenu zbog mogućnosti optimalnog titiranja doze sukladno razini glukoze u krvi. Važno je naglasiti da metformin prolazi posteljicu te je u jednoj studiji dokazano da su vrijednosti metformina dva puta veće u pupkovini u odnosu na majčine vrijednosti. Stoga preostaje utvrditi posljedice i učinke izlaganja fetusa metforminu koji povećava osjetljivost tkiva na inzulin (50). U dvogodišnjoj studiji Rowana i suradnika, promatrana je preraspodijela masnog tkiva u djece koja su intrauterino bila izložena metforminu u odnosu na djecu izloženu inzulinu. Tada je uočeno povećano odlaganje potkožnog masnog tkiva u pojedinim tjelesnim regijama u djece izložene metforminu. Međutim, ukupni udio masnog tkiva bio je jednak u obje skupine (76). Stoga bi daljnjim istraživanjima bilo zanimljivo utvrditi utječe li izloženost metforminu dugoročno na smanjenje visceralne masti i povećanje osjetljivosti na inzulin.

9. ZAKLJUČCI

1. Gestacijski dijabetes melitus je najčešći metablički poremećaj u trudnoći i javlja se drugoj polovini trudnoće. Nastaje zbog nedostatne funkcije pankreasa u stanju inzulinske rezistencije povezane s trudnoćom.
2. Najvažnije posljedice gestacijskog dijabetesa su povećan rizik za razvoj preeklampsije, makrosomije te potrebe za dovršenjem trudnoće carskim rezom.
3. Trudnice s gestacijskim dijabetesom imaju povećan rizik razvoja dijabetesa tipa 1 i 2, te kardiovaskularnih bolesti. Dugoročne posljedice po dijete uključuju pretilost, poremećaj tolerancije glukoze i metabolički sindrom.
4. Rizik razvoja gestacijskog dijabetesa može se smanjiti pravilnom prehranom, vježbanjem i promjenom životnih navika.
5. Dijagnoza GDM-a može se postaviti primjenom pristupa jednog koraka uz 75 g OGTT ili pristupom u dva koraka s 50 g GLT kao testa probira nakon čega slijedi OGTT sa 100 g glukoze.
6. Sukladno ADA smjernicama, promjena životnih navika bitna je sastavnica liječenja GDM-a te je u većine trudnica dovoljna za kontrolu glikemije.
7. Inzulin je najbolji farmakološki odabir za postizanje normoglikemije u trudnica s gestacijskim dijabetesom koje zadovoljavajuću glukoregulaciju ne mogu postići samo promjenom životnih navika, budući da ne prelazi placentalnu barijeru u mjerljivoj razini.

8. Metformin i gliburid mogu se koristiti u liječenju gestacijskog dijabetesa, ali oba prolaze posteljicu. Nema dovoljno podataka o dugoročnoj sigurnosti primjene oralnih antihiperglikemika u trudnoći.

10. SAŽETAK

Gestacijski dijabetes melitus najčešći je metabolički poremećaj u trudnica. Prevalencija u svijetu iznosi 3%-8%, a u Hrvatskoj 4.67%. Nastaje kao posljedica inzulinske rezistencije tijekom drugog i trećeg tromjesečja u podložnih trudnica. Karakterizira ga povećani rizik nastanka makrosomije i komplikacija pri porodu te dugoročno povećan rizik razvoja dijabetesa tipa 1 i 2 te kardiovaskularnih bolesti. Dugoročne posljedice po dijete uključuju pretilost, poremećaj tolerancije glukoze i metabolički sindrom. Probir i dijagnostički testovi za gestacijski dijabetes omogućavaju rano prepoznavanje potrebe za terapijom koja može smanjiti morbiditet majke i fetusa. Za dijagnozu gestacijskog dijabetesa koriste se dva pristupa, test probira te nakon toga dijagnostički test ili samo dijagnostički test. Liječenje se temelji na dijetoterapiji, samokontroli te primjeni farmakološke terapije u svrhu regulacije glikemije. Lijek izbora jest inzulin, budući da za oralne antihiperглиkemike još nema dovoljno podataka o sigurnosti.

Ključne riječi: dijabetes, gestacijski dijabetes, gliburid, inzulin, metformin

11. SUMMARY

Gestational diabetes mellitus is the most common metabolic disorder in pregnant women. Worldwide prevalence reaches 3%-8%, while in Croatia it is 4.67%. It occurs as a result of the insulin resistance of the second and early third trimesters in women at increased risk. Long-term, women with gestational diabetes are at increased risk of developing type 1 and 2 diabetes and cardiovascular diseases. Their offspring are at risk of long-term effects, such as obesity, abnormal glucose tolerance, or metabolic syndrome. Screening and diagnostic testing are performed because identifying pregnant women with diabetes followed by appropriate therapy can reduce both fetal and maternal morbidity. Diagnosis can be accomplished with either of two strategies including screen test followed by diagnostic test or diagnostic test solely. Treatment is based on lifestyle change, medical nutrition therapy and pharmacologic therapy. Insulin is the preferred medication as all oral agents currently lack long-term safety data.

Key words: diabetes, gestational diabetes, glyburide, insulin, metformin

12. LITERATURA

1. Hod M, Kapur A, Sacks DA i sur. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 131 (Suppl 3): 173-211.
2. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR i sur. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358: 1991-2002.
3. Erjavec K, Poljičanin T, Rodin U, Matijević R. Prevalencija gestacijskog dijabetesa u Hrvatskoj. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo* 2016;46:10-14.
4. Bain E, Crane M, Tieu J, Han S, Crowther CA, Middleton P. Diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 4:CD010443.
5. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl. 1):S13–S27.
6. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes* 2017; 66:241–255.
7. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:1920–1925.
8. Charron-Prochownik D, Downs J. *Diabetes and Reproductive Health for Girls*. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2016.

9. American Diabetes Association. 13. Management of diabetes in pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl. 1):S137–S143
10. Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, Bianchetti MG, Simonetti GD. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension* 2012; 60:444–450.
11. Committee on Practice Bulletins–Obstetrics. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013; 122:406–416.
12. Nielsen LR, Ekbohm P, Damm P. HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care* 2004; 27:1200–1201.
13. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR i sur. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl. 2):S251– S260.
14. Mendez-Figueroa H, Schuster M, Maggio L, Pedroza C, Chauhan SP, Paglia MJ. Gestational diabetes mellitus and frequency of blood glucose monitoring: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2017; 130:163–170.
15. Mosca A, Paleari R, Dalfrà MG i sur. Reference intervals for hemoglobin A1c in pregnant women: data from an Italian multicenter study. *Clin Chem* 2006; 52:1138–1143.
16. Poston L, Bell R, Croker H i sur. Effect of a behavioural intervention in obese pregnant women (the UPBEAT study): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3:767-77.
17. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002; 25:1862– 1868.

18. Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, Illinois, USA. 14-16 March 1997. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 2:B1-167.
19. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD i sur. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care* 2010; 33:562-8.
20. Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL i sur. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care* 2005; 28:579-84.
21. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014; 160:414-20.
22. Dodd JM, Crowther CA, Antoniou G i sur. Screening for gestational diabetes: the effect of varying blood glucose definitions in the prediction of adverse maternal and infant health outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47:307-12.
23. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM i sur. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care* 2007; 30:2287-92.
24. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P i sur. Adverse pregnancy outcome in women with mild glucose intolerance: is there a clinically meaningful threshold value for glucose? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87:59-62.
25. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ i sur. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1997; 278:1078-83.

26. Hedderson MM, Williams MA, Holt VL i sur. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:409.e1-7.
27. Danilenko-Dixon DR, Van Winter JT, Nelson RL, Ogburn PL Jr. Universal versus selective gestational diabetes screening: application of 1997 American Diabetes Association recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:798-802.
28. Farrar D, Duley L, Dowswell T, Lawlor DA. Different strategies for diagnosing gestational diabetes to improve maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8:CD007122.
29. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2018; 131:e49-e64.
30. van Leeuwen M, Louwse MD, Opmeer BC i sur. Glucose challenge test for detecting gestational diabetes mellitus: a systematic review. *BJOG* 2012; 119:393-401.
31. Schwartz N, Nachum Z, Green MS. The prevalence of gestational diabetes mellitus recurrence--effect of ethnicity and parity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:310-17.
32. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M i sur; HAPO Study Cooperative Research Group. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care* 2012;35: 526–528.
33. Landon MB, Spong CY, Thom E i sur. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A

multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339–1348.

34. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA i sur. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements* 2013; 29:1–31.

35. Khalafallah A, Phuah E, Al-Barazan AM i sur. Glycosylated haemoglobin for screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *BMJ Open* 2016; 6:e011059.

36. Committee on Practice Bulletin Obstetrics. Practice Bulletin No. 180: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2017;130:e17–e37.

37. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:768–773.

38. Harper LM, MeleL, Landon MB i sur. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Carpenter-Coustan compared with National Diabetes Data Group criteria for diagnosing gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2016; 127:893–898.

39. Werner EF, Pettker CM, Zuckerwise L i sur. Screening for gestational diabetes mellitus: are the criteria proposed by the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups cost-effective? *Diabetes Care* 2012; 35:529–535.

40. Duran A, Saenz S, Torrejon MJ i sur. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: the St. Carlos Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care* 2014; 37:2442–2450.

41. Feldman RK, Tieu RS, Yasumura L. Gestational diabetes screening: the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups compared with Carpenter-Coustan screening. *Obstet Gynecol* 2016; 127:10–17.
42. Ethridge JK Jr, Catalano PM, Waters TP. Perinatal outcomes associated with the diagnosis of gestational diabetes made by the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 571–578.
43. Mayo K, Melamed N, Vandenberghe H, Berger H. The impact of adoption of the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212:224.e1–224.e9.
44. Han S, Crowther CA, Middleton P, Heatley E. Different types of dietary advice for women with gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 3:CD009275.
45. Raman P, Shepherd E, Dowswell T i sur. Different methods and settings for glucose monitoring for gestational diabetes during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10:CD011069.
46. Laird J, McFarland KF. Fasting blood glucose levels and initiation of insulin therapy in gestational diabetes. *Endocr Pract* 1996; 2:330-2.
47. Weisz B, Shrim A, Homko CJ i sur. One hour versus two hours postprandial glucose measurement in gestational diabetes: a prospective study. *J Perinatol* 2005; 25:241-4.
48. Yu F, Lv L, Liang Z i sur. Continuous glucose monitoring effects on maternal glycemic control and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:4674-82.

49. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med* 2013; 159:123–129.
50. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8:e64585.
51. Brown J, Martis R, Hughes B, Rowan J, Crowther CA. Oral antidiabetic pharmacological therapies for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1:CD011967.
52. Coustan DR. Pharmacological management of gestational diabetes: an overview. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl. 2):S206–S208.
53. Farrar D, Tuffnell DJ, West J, West HM. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 6:CD005542.
54. Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN i sur. Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care* 1994; 17:275-83.
55. Balsells M, García-Patterson A, Gich I, Corcoy R. Ultrasound-guided compared to conventional treatment in gestational diabetes leads to improved birthweight but more insulin treatment: systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93:144-51.

56. Kjos SL, Schaefer-Graf U, Sardesi S i sur. A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. *Diabetes Care* 2001; 24:1904-10.
57. Coustan, DR. Management of gestational diabetes. In: *Diabetes in Women*, Reece, EA, Coustan, DR, Gabbe, SG (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2004. p.227.
58. Lewis SB, Wallin JD, Kuzuya H i sur. Circadian variation of serum glucose, C-peptide immunoreactivity and free insulin normal and insulin-treated diabetic pregnant subjects. *Diabetologia* 1976; 12:343-50.
59. Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT i sur. Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2008; :1-96.
60. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M i sur. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35:2012-17.
61. Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A i sur. Insulin glargine safety in pregnancy: a transplacental transfer study. *Diabetes Care* 2010; 33:29-33.
62. Camelo Castillo W, Boggess K, Stürmer T i sur. Trends in glyburide compared with insulin use for gestational diabetes treatment in the United States, 2000-2011. *Obstet Gynecol* 2014; 123:1177-84.
63. Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I, Roque M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350:h102-12.

64. Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy. *Ther Drug Monit* 2006; 28:67–72.
65. Nicklas JM, Zera CA, England LJ i sur. A web-based lifestyle intervention for women with recent gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014; 124:563-70.
66. MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC i sur. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:659-62.
67. Varner MW, Rice MM, Landon MB i sur. Pregnancies After the Diagnosis of Mild Gestational Diabetes Mellitus and Risk of Cardiometabolic Disorders. *Obstet Gynecol* 2017; 129:273-280.
68. Cheung NW, Byth K. Population health significance of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2005-9.
69. Dornhorst A, Bailey PC, Anyaoku V i sur. Abnormalities of glucose tolerance following gestational diabetes. *Q J Med* 1990; 77:1219-25.
70. Peters RK, Kjos SL, Xiang A, Buchanan TA. Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus. *Lancet* 1996; 347:227-35.
71. Järvelä IY, Juutinen J, Koskela P i sur. Gestational diabetes identifies women at risk for permanent type 1 and type 2 diabetes in fertile age: predictive role of autoantibodies. *Diabetes Care* 2006; 29:607-14.
72. Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31:1668-73.

73. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE i sur. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4774-80.
74. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373:1773-82.
75. Glazer NL, Hendrickson AF, Schellenbaum GD, Mueller BA. Weight change and the risk of gestational diabetes in obese women. *Epidemiology* 2004; 15:733-37.
76. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V i sur. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care* 2011; 34:2279-84.

13. ŽIVOTOPIS

Nika Hlača rođena je u Zagrebu 24. travnja 1993. godine. Nakon završetka Osnovne škole 'Vladimir Gortan', 2008. upisuje Prvu Sušačku Hrvatsku Gimnaziju u Rijeci, opći smjer, koju završava 2012. godine. Iste godine polaže državnu maturu i upisuje studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Od 2013. do 2018. godine obavlja dužnost demonstratora na Zavodu za anatomiju. Od 2016. do kraja studija prima stipendiju za izvrsnost sukladno kriteriju 10% najboljih studenata na godini. Aktivno se služi engleskim jezikom, a pasivno talijanskim i španjolskim jezikom.