Usporedba kriterija Svjetske zdravstvene organizacije i studije "HAPO" u dijagnostici gestacijskoga dijabetesa

Pavić, Mato

Doctoral thesis / Disertacija

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:751324

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Mato Pavić

Usporedba kriterija Svjetske zdravstvene organizacije i studije ″HAPO″ u dijagnostici gestacijskoga dijabetesa

DISERTACIJA

Zagreb, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Mato Pavić

Usporedba kriterija Svjetske zdravstvene organizacije i studije ″HAPO″ u dijagnostici gestacijskoga dijabetesa

DISERTACIJA

Zagreb, 2017.

Disertacija je izrađena u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditeljica rada je prof. dr. sc. Ivana Pavlić-Renar.

Zahvaljujem se dragim kolegama i prijateljima koji su mi pomogli u izradi ovoga rada.

Posebnu zahvalu upućujem mojoj mentorici prof. dr. sc. Ivani Pavlić-Renar na neizmjernoj pomoći, savjetima i strpljenju.

Veliko i neizrecivo hvala mojem profesoru Josipu Đelmišu na stalnom poticaju i ohrabljenju.

Zahvaljujem svim djelatnicima Zavoda za perinatalnu medicinu Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb na suradnji.

Na kraju hvala mojoj obitelji na podršci i razumijevanju.

Mojim roditeljima

SADRŽAJ

Popis oznaka i kratica

1. UVOD 1
1.1. Povijesni pregled 1
1.2. Definicija gestacijskoga dijabetesa i podjela hiperglikemijskih poremećaja u trudnoći 2
1.3. Epidemiologija gestacijskoga dijabetesa 4
1.4. Rizični čimbenici za gestacijski dijabetes 5
1.5. Dijagnostički kriteriji za gestacijski dijabetes 7
1.6. Probir za gestacijski dijabetes 12
1.7. Metaboličke promjene u zdravih trudnica i trudnica s dijabetesom 14
1.8. Utjecaj majčine hiperglikemije na fetus 16
1.9. Fetalne komplikacije gestacijskoga dijabetesa 17
1.10. Maternalne komplikacije gestacijskoga dijabetesa 18
1.11. Dugotrajne posljedice gestacijskoga dijabetesa na zdravlje majki i potomstva 18
2. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA 20
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA 21
4. ISPITANICE I METODE 22
4.1. Ispitanice i način istraživanja 22
4.2. Metode 24
4.2.1. Laboratorijska analiza 26
4.2.1.1. Određivanje glukoze u krvi referentnom metodom s heksokinazom 26
4.2.1.2. ELISA 26
4.3. Etička načela 28
4.4. Statistička analiza 28
5. REZULTATI 29
6. RASPRAVA 63
7. ZAKLJUČCI 72
8. SAŽETAK 73
9. SUMMARY 75
10. LITERATURA 77
11. ŽIVOTOPIS 90

Popis oznaka i kratica:

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

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

ATP – adenozin trifosfat

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

DIP – dijabetes u trudnoći (engl. *Diabetes in Pregnancy*)

DM – dijabetes melitus

ELISA – enzimski vezan imunoapsorpcijski esej (engl. *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*)

F – vrijednost testa (ANOVA)

FIGO – Međunarodno udruženje ginekologa i opstetričara (engl. *The International Federation of Gynecology and Obstetrics*)

GDM – gestacijski dijabetes melitus

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

HbA1c – glikolizirani hemoglobin

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

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

HOMA IR2 – inzulinska rezistencija po homeostatskom modelu 2 (engl. *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance 2*)

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

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

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

ITM – indeks tjelesne mase

LGA – velik za gestacijsku dob (engl. *Large for Gestational Age*)

NADPH – nikotinamid adenin dinukleotid fosfataza (engl. *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)*

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

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

P – vjerojatnost (engl. *Probability*)

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

SD – standardna devijacija

SGA – malen za gestacijsku dob (engl. *Small for Gestational Age*)

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

X – aritmetička sredina

1. UVOD

1.1. Povijesni pregled

Jedan od prvih dokumentiranih opisa gestacijskoga dijabetesa melitusa (GDM) dao je Heinrich Bennewitz, njemački liječnik, koji je 1824. godine u Berlinu opisao slučaj mlade višerodilje s poliurijom, teškom fetalnom makrosomijom i mrtvorođenošću. Kod iste navodi tešku hiperglikemiju koju je dokazao isparavanjem urina. Dijabetes je smatrao simptomom, budući da simptom nakon trudnoće nestaje (1).

Krajem 19. stoljeća Duncan je izvjestio o ishodima trudnoća 16 žena kod kojih je zabilježen visoki maternalni (60%) i perinatalni mortalitet (48%) te zaključio kako bi takav ishod mogao biti povezan s dijabetesom u trudnoći (2).

Početkom 20. stoljeća Williams je istakno kliničku važnost glikozurije u trudnoći. Razlikovao je prolaznu i stalnu glikozuriju u trudnoći. Prolazna glikozurija se javlja krajem trudnoće, manjeg je kliničkog značenja i zahtijeva daljnje praćenje. Stalna glikozurija se javlja početkom trudnoće, intenzivnija je i lošije utječe na trudnoću, te u slučaju dijabetesa perzistira nakon trudnoće (3).

Gestacijski dijabetes kao „predijabetično stanje“ opisao je Miller 1945. godine. On je pronašao stopu dojenačkog mortaliteta od 8,3% u majki koje su u srednjim godinama oboljele od dijabetesa melitusa. Stopa dojenačkog mortaliteta u zdravih majki, koje kasnije u životu nisu bolovale od dijabetesa melitusa, bila je 2% (4).

Godine 1952. Jackson opisuje visoku učestalost rađanja mrtvorođene i makrosomne djece u onih žena kod kojih je nakon trudnoće dijagnosticiran dijabetes melitus (5). Dvije godine kasnije belgijski istraživač J.P. Hoet po prvi put spominje „metagestacijski dijabetes“ (6).

Jedno od najvažnijih mjesta u povijesti dijabetologije, a posebno kada govorimo o dijabetesu u trudnoći, pripada Jørgenu Pedersenu. On je 60-ih godina 20. stoljeća svojom hipotezom pridonio shvaćanju pojačanog fetalnog rasta u trudnoća opterećenih dijabetesom (7).

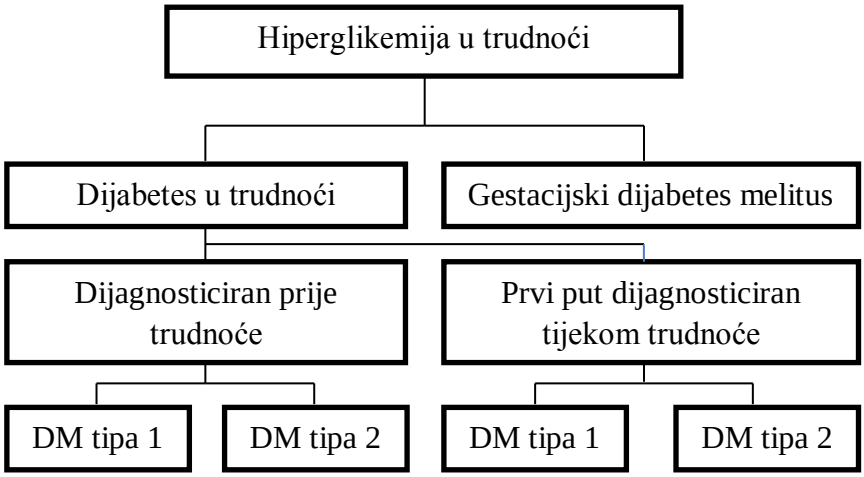
Šezdesetih godina prošloga stoljeća O'Sullivan po prvi put spominje pojam „gestacijski dijabetes” te je definirao prve oGTT kriterije za dijagnozu gestacijskoga dijabetesa (8).

Povezanost između nastanka dijabetesa i ranijeg rađanja makrosmne, mrtvorođene i neonatalno umrle djece našli su brojni istraživači (4, 5, 9). Ta retrospektivna povezanost između dijabetesa i ishoda trudnoća kasnije će se utvrditi istraživanjem tolerancije glukoze u trudnoći (10).

1.2. Definicija gestacijskoga dijabetesa i podjela hiperglikemijskih poremećaja u trudnoći

Gestacijski dijabetes melitus po definiciji je intolerancija glukoze različitog stupnja, a rezultira hiperglikemijom i prvi put se javlja ili dijagnosticira u trudnoći (11). Definicija se primjenjuje dugi niz godina, iako u njoj postoje određene nejasnoće. Navedena definicija obuhvaća stanja kada hiperglikemijski poremećaj perzistira i nakon trudnoće te ne isključuje mogućnost postojanja poremećene tolerancije glukoze prije trudnoće ili njene istovremene pojavnosti s trudnoćom (12). Porast prevalencije pretilosti i dijabetesa tipa 2 u žena reproduktivne dobi jedan je od razloga preciznije i jasnije podjele hiperglikemijskih poremećaja u trudnoći. U svijetu se bilježi sve više dijabetesa tipa 2 u ranijoj dobi pa se očekuje i više preegzistentnoga dijabetesa čiji ishodi nisu ništa bolji od onog tipa 1 (13).

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (World Health Organization - WHO) hiperglikemijski poremećaji koji se prvi put dijagnosticiraju u trudnoći klasificiraju se kao gestacijski dijabetes i dijabetes u trudnoći (Diabetes in Pregnancy - DIP) (14). Dijabetes u trudnoći obuhvaća dijabetes melitus tipa 1 i 2 koji su dijagnosticirani prije ili tijekom trudnoće (slika 1. i tablica 1.). Dijabetes u trudnoći dijagnosticiramo kada je koncentracija glukoze u krvi natašte $\geq$ 7,0 mmol/L, ili koncentracija glukoze u krvi $\geq$ 11,1 mmol/L 2 sata nakon opterećenja sa 75 g glukoze, ili ukoliko je slučajni nalaz glukoze u krvi $\geq$ 11,1 mmol/L uz prisutnost simptoma dijabetesa (tablica 2.) (15). Kriteriji za dijagnozu dijabetesa u općoj populaciji temeljeni su na odnosu vrijednosti glukoze u krvi i rizika komplikacija specifičnih za dijabetes, kao što su mikrovaskularne komplikacije. S obzirom da ne postoje podaci o gore navedenom odnosu u neliječenih trudnica, preporučeni su isti dijagnostički kriteriji za dijabetes u trudnoći i izvan trudnoće (tablica 2.).



Slika 1. Podjela hiperglikemije u trudnoći

Tablica 1. Razlike između dijabetesa u trudnoći i gestacijskoga dijabetesa

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

Tablica 2. Kriteriji za dijagnozu dijabetesa melitusa (WHO, 2006) [15]

GUK natašte (mmol/L)	≥ 7,0
GUK oGTT – 120 minuta (mmol/L)	≥ 11,1
Slučajni nalaz koncentracije glukoze (mmol/L)	≥ 11,1

GUK – glukoza u krvi

1.3. Epidemiologija gestacijskoga dijabetesa

Gestacijski dijabetes melitus je najčešći metabolički poremećaj u trudnoći. Njegova učestalost se razlikuje između populacija, ovisi o rasnoj i etničkoj pripadnosti, navikama, demografskim osobinama kao i dijagnostičkim kriterijima. S obzirom na nepostojanje jedinstvenih kriterija u dijagnostici GDM-a, teško je govoriti o točnoj učestalosti gestacijskoga dijabetesa.

Učestalost gestacijskoga dijabetesa kreće se u širokom rasponu od < 1% do 28% (16). Prema procjeni Međunarodne federacije za dijabetes (International Diabetes Federation - IDF) za 2013. godinu, oko 21,4 milijuna trudnoća bilo je komplicirano nekim oblikom hiperglikemije u trudnoći, od toga je oko 16% dijabetes u trudnoći (17). Učestalost GDM-a prati u populaciji učestalost pretilosti i dijabetesa tipa 2, stanja koja su unazad nekoliko godina u porastu (18). Životna dob javljanja hiperglikemijskih poremećaja sve je ranija, a dob rađanja sve kasnija. Povećan je broj žena reproduktivne dobi s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilošću što predstavlja rizik hiperglikemijskih poremećaja u trudnoći (19, 20).

Uvođenjem IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group - IADPSG) kriterija za dijagnozu gestacijskoga dijabetesa došlo je i do očekivanog porasta učestalosti GDM-a. Primjenom IADPSG kriterija, ukupna učestalost GDM-a u HAPO studiji bila je 17,8% (21).

Uspoređujući učestalost GDM-a prema IADPSG dijagnostičkim kriterijima u odnosu na druge dijagnostičke kriterije, uočen je dvostruki, trostruki čak i četverostruki porast učestalosti. S obzirom na različite dijagnostičke kriterije i istraživanu populaciju, govorimo o različitoj učestalosti GDM-a u svijetu (tablica 3.).

Tablica 3. Učestalost GDM-a u svijetu s obzirom na neke od dijagnostičkih kriterija

Kriteriji	Učestalost GDM-a (%)
WHO, 1999.	4,4 [22]; 9 [25]; 9,4 [26]; 13 [27]; 13,9 [30]; 16,3 [28]
ADA, 2005.	4,6 [29]; 9,7 [30]; 10,3 [31]; 11,7 [32]
Carpenter-Coustan	3,1 [22]; 4 [23]; 10,6 [24]
IADPSG	3,3 [23]; 12,4 [26, 29]; 24,5 [32]; 30,1 [31]; 35,5 [24]; 31,5 [27]; 34,9 [25]; 41,9 [33]

Ako pratimo pojavnost gestacijskoga dijabetesa u Republici Hrvatskoj vidljiv je kontinuirani porast u razdoblju od 2005. do 2014. godine (0,93% - 4,63%). Bilježi se dvostruki porast pojavnosti gestacijskoga dijabetesa od 2010. do 2014. godine (2,23% - 4,67%) (34).

1.4. Rizični čimbenici za gestacijski dijabetes

Rizični čimbenici za gestacijski dijabetes melitus su brojni. Mogu se podijeliti na urođene i stečene. Starija životna dob majke (> 30 godina), povišen indeks tjelesne mase ≥ 25 kg/m^2 (Body Mass Index - BMI), dijabetesom opterećena obiteljska anamneza (osobito prvo koljeno), određena rasna i etnička pripadnost, opterećena opstetrička anamneza (GDM i makrosomija u prethodnoj trudnoći, mrtvorođenost), sindrom policističnih jajnika, navike (alkoholizam i pušenje) i smanjena tjelesna aktivnost neki su od najčešćih rizičnih čimbenika. Najčešće se javljaju u kombinaciji rijetko izolirano. Porast učestalosti GDM-a u svijetu prati sve veći broj oboljelih od dijabetesa tipa 2 i pretilosti, stanja koja su uz stariju životnu dob majki te rasnu i etničku pripadnost, najvažniji čimbenici rizika za GDM (35, 36).

Dob žene iznad 40 godina dvostruko povećava rizik za gestacijski dijabetes u odnosu na dobne skupine 25 - 29 godina. Rizik za GDM iznad 25. godine raste za 4% za svaku sljedeću godinu (37).

Rizik gestacijskoga dijabetesa značajno raste s povećanjem tjelesne težine od prekomjerne tjelesne težine, preko pretilosti do morbidne pretilosti (35). Jedna metaanaliza pokazala je kako je rizik za GDM prosječno 2, 3 i 8 puta veći u trudnica s prekomjernom tjelesnom težinom, pretilih i teško pretilih u odnosu na trudnice normalne tjelesne težine (38).

Prirast tjelesne težine 2 - 10 kg po godini u periodu od 5 godina prije trudnoće, povećava rizik nastanka GDM-a za 2,5 puta. (39).

Žene s obiteljskom anamnezom dijabetesa melitusa tipa 2 (majka i otac) imaju 3,8 puta veći rizik nastanka GDM-a ako se uspoređuju sa ženama koje nemaju opterećenu obiteljsku anamnezu (40).

Poznato je kako učestalost GDM-a varira među različitim etničkim i rasnim skupinama. Azijatkinje, Hispanoamerikanke, Afroamerikanke imaju veći rizik nastanka gestacijskoga dijabetesa u odnosu na pripadnice bijele rase (36).

Tjelesna aktivnost prije i tijekom trudnoće smanjuje rizik nastanka gestacijskoga dijabetesa. Dnevna tjelesna aktivnost u trajanju od najmanje 30 minuta, smanjuje rizik nastanka GDM-a za oko 20%. Tjelesna aktivnost tijekom prvih 20 tjedana trudnoće smanjuje rizik za 48% (41 - 43).

Paritet je također jedan od rizičnih čimbenika za GDM. Višerodilje s pet ili više porođaja u anamnezi češće imaju inzulin ovisan GDM u odnosu na one s 2 do 4 porođaja, a rizik razvoja GDM-a je dva puta veći u odnosu na žene s 2 do 3 porođaja (44, 45).

Osim toga, kao rizični čimbenik za GDM, neki autori navode i niži rast majke. Studija provedena u Grčkoj pokazala je kako je prosječna visina trudnica s GDM-om bila značajno manja u odnosu na visinu trudnica s normalnom tolerancijom glukoze (158 cm prema 161 cm, $p < 0,05$) (46). Slične rezultate pokazale su i studije provedene u Koreji, Brazilu i Australiji (47 - 49).

Neke specifične komplikacije u prethodnim trudnoćama, kao što su makrosomija i GDM, rizični su čimbenici za GDM u sljedećim trudnoćama. Stopa recidiva GDM-a u sljedećim trudnoćama kreće se od 30% do 84%, ovisno o etničkoj pripadnosti (50).

Sve se više spominju genski čimbenici koji pokazuju značajnu ulogu u etiologiji GDM-a. GDM recidivira u najmanje 30% pacijentica što ukazuje na činjenicu kako neke pacijentice imaju gensku predispoziciju za razvoj GDM-a (51, 52). Genski je uvjetovano više od 75% promjena vezanih uz inzulinsku sekreciju i više od 50% periferne inzulinske osjetljivosti (53).

1.5. Dijagnostički kriteriji za gestacijski dijabetes

Posljednih 50 godina objavljena su brojna istraživanja u kojima se raspravlja o različitim kriterijima za dijagnozu GDM-a. O'Sullivanovi 3-satni oGTT kriteriji uz opterećenje sa 100 g glukoze temelj su brojnih istraživanja (tablica 4.). Kriteriji su bazirani na 752 trudnice kod kojih je tijekom trudnoće učinjen oGTT. Korištena je puna krv, a glukoza se određivala tada dostupnom, razmjerno nespecifičnom metodom Somogyi-Nelson (8). Godine 1979. NDDG (National Diabetes Data Group - NDDG) modificirala je O'Sullivanove kriterije temeljem određivanja glukoze iz plazme enzimatskom metodom i zbog toga su kriteriji povišeni za 15% (tablica 4.) (54). Nešto kasnije definirani su Carpenter-Coustanovi kriteriji – određivanje glukoze enzimatskim metodama, glukoza oksidaza ili heksokinaza (tablica 4.) (55).

Svjetska zdravstvena organizacija je 1985. godine, u pokušaju da se standardiziraju kriteriji za GDM, predložila nove kriterije korištenjem 2-satnog oGTT-a uz opterećenje sa 75 g glukoze za oGTT (tablica 4.). Nedostatak navedenih kriterija bio je taj što su zanemarene fiziološke promjene u metabolizmu ugljikohidrata tijekom trudnoće (56). Godine 1999. WHO je smanjila granične koncentracije glukoze natašte sa 7,8 mmol/L na 7,0 mmol/L i predložila da trudnice koje ispunjavaju kriterije za dijabetes melitus ili oštećenu toleranciju glukoze budu klasificirane kao da imaju GDM (57) (tablica 4.). Prema WHO kriterijima iz 1999. gestacijski dijabetes dijagnosticira se ukoliko je dvosatna koncentracija glukoze u oGTT-u ≥ 7,8 mmol/L jer je koncentracija glukoze natašte ≥ 7,0 mmol/L upućivala na dijabetes u trudnoći.

Tablica 4. Različiti kriteriji za dijagnozu gestacijskoga dijabetesa

Kriteriji	**oGTT**	**Natašte mmol/L**	**Nakon 1 h mmol/L**	**Nakon 2 h mmol/L**	**Nakon 3 h mmol/L**	**N** *
O'Sullivan	100 g	≥ 5,0	≥ 9,2	≥ 8,1	≥ 6,9	≥ 2
NDDG	100 g	≥ 5,8	≥ 10,6	≥ 9,2	≥ 8,1	≥ 2
Carpenter - Coustan	100 g	≥ 5,3	≥ 10,0	≥ 8,6	≥ 7,8	≥ 2
WHO 1985.	75 g	≥ 7,8	-	≥ 7,8	-	≥ 1
WHO 1999.	75 g	≥ 7,0	-	≥ 7,8 **	-	≥ 1

* Dijagnoza GDM-a postavlja se ako su jedna, dvije ili više vrijednosti u oGTT-u veće ili jednake od graničnih

** Dijagnoza GDM-a postavlja se na temelju povišene dvosatne vrijednosti u oGTT-u

Dosadašnji kriteriji za gestacijski dijabetes otkrivaju trudnice s povećanim rizikom razvoja dijabetesa melitusa nakon trudnoće. Neki od navedenih kriterija za GDM proizašli su iz kriterija za dijagnozu dijabetesa melitusa za opću populaciju. Navedeni kriteriji primarno ne otkrivaju trudnoće s povećanim rizikom nepovoljnog ishoda trudnoća.

Radi određivanja preciznije granice intervencije u gestacijskom dijabetesu pokrenuto je u periodu od srpnja 2000. do travnja 2006. godine veliko, multicentrično, dvostruko slijepo HAPO (Hyperglycemia Adverse Pregnancy Outcome - HAPO) istraživanje. Od ukupno 53 295 trudnica, njih 28 562 je pristalo sudjelovati u HAPO studiji. U 25 505 trudnica učinjen je 2-satni oGTT sa 75 g glukoze između 24. i 32. tjedna trudnoće. Iz studije je kasnije isključeno 2 189 trudnica zbog toga što podaci nisu bili slijepi, što su rodile u drugim centrima koji nisu obuhvaćeni HAPO studijom ili zbog nedostatka nekih ključnih podataka glede trudnoće. Dakle, nakon svih isključnih kriterija u HAPO studiji praćeno je ukupno 23 316 trudnica.

Vrijednosti glukoze u plazmi dobivene oGTT-om natašte, nakon jednog sata i nakon dva sata podijeljene su u 7 skupina. Vrijednosti glukoze u plazmi natašte podijeljene su u 7 skupina: 1. skupina (≤ 4,2 mmol/L) – 7. skupina (≥ 5,6 mmol/L). Vrijednosti glukoze u plazmi nakon jednog sata od opterećenja podijeljene su u 7 skupina: 1. skupina (≤ 5,8 mmol/L) – 7. skupina (≥ 11,8 mmol/L). Vrijednosti glukoze u plazmi nakon dva sata od opterećenja podijeljene su u 7 skupina: 1. skupina (≤ 5,0 mmol/L) – 7. skupina (≥ 9,9 mmol/L).

Podaci nisu bili slijepi ukoliko su koncentracije glukoze u oGTT-u iznosile nakon 2 sata ≥ 11,1 mmol/L, natašte ≥ 5,8 mmol/L, ukoliko je slučajni nalaz glukoze ≥ 8,9 mmol/L ili bilo koji nalaz glukoze u plazmi ≤ 2,5 mmol/L.

Praćeni su primarni i sekundarni ishodi trudnoća. Primarni ishodi: porođajna težina > 90. centile za gestacijsku dob (Large for Gestational Age - LGA), primarni carski rez, klinička neonatalna hipoglikemija i koncentracija C-peptida iz umbilikalne krvi > 90. centile (fetalna hiperinzulinemija). Sekundarni ishodi: prijevremeni porod (prije navršenih 37 tjedana gestacije), preeklampsija, distocija fetalnih ramena ili porođajna ozljeda, neonatalna intezivna skrb, hiperbilirubinemija.

Prosječna dob ispitanica bila je 29,2 godina. Prosječne koncentracija glukoze u oGTT-u bile su: natašte 4,5 mmol/L, nakon sat vremena 7,4 mmol/L, nakon dva sata 6,2 mmol/L. Zabilježena je pozitivna korelacija između sve tri navedene vrijednosti glukoze uz statističku značajnost $p < 0,001$ za sve tri usporedbe.

Zabilježeni su: 2 smrtna ishoda majki (jedan zbog plućne embolije, drugi zbog pneumonije), 14 slučajeva eklampsije, 321 velika malformacija novorođenčadi, 130 perinatalnih smrti (89 fetalnih i 41 neonatalna; učestalost 5,6/1000).

Rezultati HAPO studije pokazali su kontinuirani linearni porast učestalosti primarnih ishoda u odnosu na porast maternalne glikemije. Ako se promatraju skupine s koncentracijama glukoze u plazmi natašte od najmanje do najveće, učestalost primarnog carskog reza bila je 13,3% i 27,9%, porođajne težine > 90. centile za gestacijsku dob 5,3% i 26,3%, kliničke neonatalne hipoglikemije 2,1% i 4,6%, koncentracije C-peptida iz umbilikalne krvi > 90. centile 3,7% i 32,4%. Omjer izgleda (OR – odds ratio) za primarni carski rez raste porastom koncentracije glukoze kroz skupine te u skupini s najvećim koncentracijama glukoze (7. skupina) nakon jednog sata od opterećenja iznosi 1,86 (95% CI 1,35 - 2,57); OR za primarni carski rez u skupini s najvećim koncentracijama glukoze nakon dva sata značajno se ne razlikuje od 1,00. Omjer izgleda za koncentracije C-peptida > 90. centile iz umbilikalne krvi raste porastom koncentracije glukoze te u skupini s najvećim koncentracijama glukoze u plazmi natašte iznosi 7,65 (95 % CI 5,17 - 11,32). Zabilježeni OR za primarne ishode u odnosu na porast maternalne glikemije (kontinuirana varijabla) uz standardnu devijaciju bio je najveći za koncentracije C-peptida > 90. centile iz umbilikalne krvi (1,37 - 1,55) i porođajnu težinu > 90. centile za gestacijsku dob (1,38 - 1,46).

Osim toga, zabilježena je pozitivna povezanost ispitivanih sekundarnih ishoda trudnoća s porastom maternalne glikemije. Najjača pozitivna povezanost s porastom maternalne glikemije zabilježena je za preeklampsiju (OD 1,21 - 1,28) i porođajne ozljede (OD 1,18 - 1,23). Prijevremeni porod, intezivna neonatalna skrb i hiperbilirubinemija bili su značajno povezani s porastom maternalne glikemije nakon jednog i dva sata od opterećenja, ali ne i s vrijednostima glukoze natašte (58).

Određivanjem glukoze natašte u HAPO studiji otkriveno je 8,3% trudnica s GDM-om. Određivanjem glukoze nakon jednog i dva sata od opterećenja otkriveno je dodatnih 5,7% i 2,1% trudnica s GDM-om. Jednu povišenu vrijednost u oGTT-u imalo je 11,1% trudnica, 3,95% povišene dvije vrijednosti, a samo 1,1% povišene sve tri vrijednosti (glukoza natašte, satna i dvosatna vrijednost). Dodatno, 1,7% istraživanih trudnica isključeno je iz studije jer su im koncentracije glukoze u plazmi natašte ili nakon dva sata od opterećenja bile više od definiranih (>5,8 mmol/L natašte ili >11,1 mmol/L nakon 2 sata). Kada se zbroji postotak ukupno otkrivenih trudnica s gestacijskim dijabetesom (16,1%) i njima pribroje trudnice koje su isključene (1,7 %), ukupna pojavnost GDM-a u HAPO studiji iznosila je 17,8% (21).

Rezulatati HAPO studije pokazali su da su i niže vrijednosti maternalne glikemije, od one definirane za manifestni dijabetes, povezane s nepovoljnim ishodima trudnoća. Rezultate slične HAPO studiji opisivali su i drugi autori. Studija provedena u Danskoj pokazala je da u trudnica s „blagom" intolerancijom glukoze postoji linearna povezanost maternalne glikemije i nepovoljnih ishoda (59). Studija provedena u Kanadi pokazala je nepovoljan utjecaj povišene intolerancije glukoze na ishode trudnoća (60). Dvije randomizirane studije pokazale su povoljniji ishod trudnoća u trudnica s „blagim" oblikom gestacijskoga dijabetesa koje su bile liječene (dijeta), u odnosu na one bez intervencije. Zabilježena je manja stopa makrosomije, LGA i preeklampsije (61, 62).

Nakon provedene HAPO studije nametnulo se pitanje granice intervencije u GDM-u tj. pitanje definiranja novih graničnih vrijednosti glukoze za dijagnozu gestacijskoga dijabetesa. Godine 2008. održana je u Pasadeni međunarodna konferencija pod pokroviteljstvom IADPSG-a s ciljem definiranja novih kriterija za GDM. Raspravljajući o rezultatima HAPO studije, ali i drugih studija koje su pokazale slične rezultate, predloženi su novi kriteriji za dijagnozu GDM-a i manifestnog dijabetesa. Gestacijski dijabetes melitus dijagnosticira se kada je koncentracija glukoze u plazmi natašte ≥ 5,1 mmol/L, i/ili koncentracija glukoze u plazmi sat vremena nakon opterećenja sa 75 g glukoze ≥ 10,0 mmol/L, i/ili koncentracija glukoze u plazmi dva sata nakon opterećenja ≥ 8,5 mmol/L (tablica 5.). Gestacijski dijabetes melitus dijagnosticira se ukoliko je jedna ili više vrijednosti u oGTT-u jednaka ili veća od graničnih. Navedeni dijagnostički kriteriji za GDM bazirani su na koncentracijama glukoze pri kojima dolazi do 75% povećanja rizika za porođajnu težinu > 90. centile za gestacijsku dob, koncentraciju C-peptida u umbilikalnoj krvi > 90. centile i udio masnog tkiva > 90. centile, ukoliko se uspoređuju sa srednjim koncentracijama glukoze u HAPO studiji. Manifestni dijabetes u trudnoći dijagnosticira se kada je koncentracija glukoze u plazmi natašte ≥ 7 mmol/L, i/ili HbA1c ≥ 6,5%, i/ili ako je slučajni nalaz koncentracije glukoze ≥ 11,1 mmol/L (tablica 6.). Slučajni nalaz koncentracije glukoze u plazmi ≥ 11,1 mmol/L treba potvrditi određivanjem glukoze natašte ili određivanjem HbA1c. Osim toga, definirane su i smjernice za otkrivanje i dijagnozu hiperglikemijskih poremećaja u trudnoći (tablica 7.) (63).

Tablica 5. Kriteriji za dijagnozu GDM-a uz opterećenje sa 75-g glukoze za oGTT *

Vrijeme	IADPSG [63]	WHO [64]	ADA [65]
GUP natašte (mmol/L)	≥ 5,1	≥ 5,1	≥ 5,1
GUP – oGTT 1 h (mmol/L)	≥ 10,0	≥ 10,0	≥ 10,0
GUP – oGTT 2 h (mmol/L)	≥ 8,5	≥ 8,5	≥ 8,5

GUP – glukoza u plazmi

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

Tablica 6. Kriteriji za dijagnozu manifestnog dijabetesa u trudnoći

Koncentracija glukoze natašte (mmol/L)	≥ 7,0
HbA1c (%)	≥ 6,5
Slučajni nalaz koncentracije glukoze (mmol/L)	≥ 11,1

Tablica 7. IADPSG smjernice za otkrivanje i dijagnozu hiperglikemijskih poremećaja u trudnoći

Prva kontrola u trudnoći
- svim trudnicama ili samo onima s visokim rizikom za dijabetes (ovisno o učestalosti dijabetesa u pojedinim populacijama) izmjeriti glukozu natašte, HbA1c ili slučajni nalaz glukoze
I. ukoliko se dijagnosticira manifestni dijabetes - liječenje i praćenje je kao za preegzistentni dijabetes (dijabetes koji je postojao prije trudnoće)
II. ukoliko se manifestni dijabetes ne dijagnosticira, a koncentracije glukoze su: - natašte u rasponu ≥ 5,1 mmol/L - 6,9 mmol/L dijagnosticira se GDM - natašte < 5,1 mmol/L, potrebno je učiniti između 24. i 28. tjedna trudnoće oGTT sa 75 g glukoze
OGTT sa 75 g glukoze između 24. i 28. tjedna trudnoće – dijagnoza GDM-a
- provodi se 2-satni oGTT sa 75 g glukoze kod svih trudnica kod kojih nije dijagnosticiran manifestni dijabetes ili GDM ranije u trudnoći; rezultati mogu upućivati na:
I. manifestni dijabetes - ukoliko je koncentracija glukoze natašte ≥ 7,0 mmol/L
II. GDM - ukoliko je jedna ili više vrijednosti veća ili jednaka od graničnih (tablica 5.)
III. uredan nalaz - ukoliko su sve vrijednosti niže od graničnih (tablica 5.)

Jedan od ciljeva IADPSG-a bio je novim kriterijima standardizirati pristup u dijagnostici gestacijskoga dijabetesa. Kriterije IADPSG-a za dijagnozu gestacijskoga dijabetesa prihvatili su Svjetska zdravstvena organizacija (64) i Američko udruženje za dijabetes (American Diabetes Association - ADA) (65).

Međutim, potrebno je naglasiti kako neka stručna društva još uvijek ne prihvaćaju IADPSG kriterije za dijagnozu GDM-a. U Ujedinjenom Kraljevstvu NICE (National Institute for Health and Care Excellence - NICE) je 2015. preporučilo nove kriterije za dijagnozu gestacijskoga dijabetesa nakon opterećenja sa 75 g glukoze. Prema navedenim kriterijima gestacijski dijabetes dijagnosticira se ukoliko su koncentracije glukoze natašte $\geq$ 5,6 mmol/l ili 2 sata nakon opterećenja $\geq$ 7,8 mmol/l (66).

Prema Američkom udruženju opstetričara i ginekologa (American College of Obstetricians and Gynecologists - ACOG) gestacijski dijabetes dijagnosticira se na temelju NDDG ili Carpenter-Coustanovih kriterija nakon 3-satnog oGTT-a uz opterećenje sa 100 g glukoze (67).

1.6. Probir za gestacijski dijabetes

Probir za gestacijski dijabetes trebao bi otkriti rizične skupine prema kliničkim rizičnim čimbenicima i biokemijskim nalazima. Testovi probira trebaju biti visoko osjetljivi i specifični, jeftini, jednostavni i dobro definirani. Nameću se brojna pitanja vezana uz vrijeme probira, način probira i metode probira.

Petrović u svom preglednom radu o probiru za GDM naglašava nedostatak randomiziranih kontrolnih studija kojima bi se ispitao učinak različitih metoda probira na zdravlje. Naime, isti autor naglašava kako novija literatura preporuča univerzalni probir za GDM između 24. i 28. tjedna trudnoće, a potom definitivno testiranje probranih trudnica s visokim rizikom (68).

Jedinstveni je stav oko probira na manifestni dijabetes u ranoj trudnoći. Trudnice s manifestnim dijabetesom u ranoj trudnoći imaju povećani rizik nepovoljnih ishoda trudnoća, ali i povećani rizik nastanka ili pogoršanja dijabetičkih komplikacija kao što su dijabetička nefropatija i retinopatija. Rana dijagnoza ranije neprepoznatog manifestnog dijabetesa u trudnoći omogućava liječenje i skrb takvih trudnica te bolji ishod trudnoća. S obzirom na sve veću učestalost dijabetesa melitusa tipa 2 u mladoj populaciji, većina stučnih društava

preporuča probir na manifestni dijabetes tijekom prve kontrole, osobito kod onih trudnica s visokim rizikom za razvoj dijabetesa (64, 69 - 72).

Probir za GDM provodi se između 24. i 28. tjedna trudnoće zbog porasta inzulinske rezistencije. Dvije su metode probira za GDM, „one step" i „two step" protokol.

Prema „one step" protokolu, probir za GDM provodi se pomoću 2-satnog oGTT-a sa 75 g glukoze između 24. i 28. tjedna trudnoće, test je ujedno i dijagnostički. Dijagnoza GDM-a postavlja se na temelju IADPSG/WHO kriterija.

Prema „two step" protokolu, kod svih bi se trudnica, osobito onih s kliničkim rizičnim čimbenicima, trebao učini tzv. glucose challenge test (GCT) s 50 g glukoze između 24. i 28. tjedna trudnoće (trudnice ne moraju biti natašte). Nakon sat vremena od opterećenja mjeri se koncentracija glukoze u krvi te ukoliko je ≥ 7,8 mmol/L, slijedi 3-satni oGTT uz opterećenje sa 100 g glukoze. Dijagnoza GDM-a postavlja se na temelju NDDG ili Carpenter-Coustanovih kriterija.

Probir može biti univerzalan i obuhvatiti sve trudnice ili samo one s rizičnim čimbenicima za GDM. Prema smjernicima ACOG-a i Američkog nacionalnog instituta za zdravlje (US National Institutes of Health – NIH) probir za GDM provodi se kod svih trudnica "two step" protokolom (71, 72).

Prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije, IADPSG-a i drugih stručnih društava probir za GDM je univerzalan i temelji se na "one step" protokolu (63, 64, 69, 73). Američko udruženje za dijabetes (ADA) je izdalo smjernice prema kojima je probir za GDM univerzalan te se provodi "one step" ili "two step" protokolom (65). Prema FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics - FIGO) smjernicama probir je univerzalan i temelji se na "one step" protokolu pri čemu bi se za dijagnozu dijabetesa u trudnoći koristili WHO kriteriji (2006.), a za dijagnozu GDM-a kriteriji IADPSG/WHO (74).

Testovi probira za GDM koji se temelje na rizičnim čimbenicima imaju slabu osjetljivost (50 - 69%) i specifičnost (58 - 68%) (75). Ukoliko se testiraju samo trudnice s rizičnim čimbenicima, više od 50% trudnica s GDM-om bi ostalo nedijagnosticirano (76). Trudnice bez rizičnih čimbenika (dob < 30 godina, ITM < 22 kg/m^2, bez opterećene obiteljske i opstetričke anamneze) imaju minimalan rizik (0,9%) za gestacijski dijabetes (77). Međutim, ukoliko se kod takvih niskorizičnih trudnica ne bi radio probir za GDM, 10% gestacijskoga dijabetesa bi ostalo nedijagnosticirano od čega bi 16% imalo visoke koncentracije glukoze u krvi koje bi bile za terapiju inzulinom (78). Moses i suradnici pokazali su kako bi selektivnim probirom u čak 39,2% trudnica gestacijski dijabetes ostao nedijagnosticiran (79). Kada se

uspoređuju selektivni i univerzalni probir za gestacijski dijabetes, stopa otkrivanja gestacijskoga dijabetesa univerzalnim probirom je gotovo dvostruko veća (1,45% vs 2,7%) (80).

Hrvatsko perinatološko društvo je prihvatilo preporuke IADPSG-a i izradilo postupnik za probir i dijagnozu hiperglikemijskih poremećaja u trudnoći. Prema postupniku, tijekom prve prenatalne posjete (prvo tromjesečje trudnoće), predviđeno je klasificirati status glikemije u svih trudnica mjerenjem glukoze (natašte ili nasumično) ili HbA1c. U trudnica s koncentracijama glukoze natašte u rasponu od 5,1 do 6,9 mmol/L postavlja se dijagnoza gestacijskoga dijabetesa. Ukoliko je koncentracija glukoze natašte ≥ 7,0 mmol/L ili ≥ 11,1 mmol/L u nasumičnom uzorku ili HbA1c ≥ 6,5%, postavlja se dijagnoza manifestnog dijabetesa. U trudnica kod kojih je u prvom trimestru izmjerena glukoza natašte < 5,1 mmol/L, potrebno je između 24. i 28. tjedna trudnoće učiniti 2-satni oGTT uz opterećenje sa 75 g glukoze (81).

1.7. Metaboličke promjene u zdravih trudnica i trudnica s dijabetesom

Metabolizam ugljikohidrata je vrlo složen, a u trudnoći postaje još složeniji zbog promjena hormonske ravnoteže, lučenja posteljičnih antiinzulinskih hormona, pojačane inzulinske rezistencije, zakašnjele sekrecije inzulina i nastanka glukoznog fetoplacentnog šanta. Fetus je gotovo u potpunosti ovisan o majčinoj glukozi koja prolazi kroz posteljicu olakšanom difuzijom. Fetusu je potrebno oko 11 g glukoze po kilogramu tjelesne težine, uz jednake potrebe glukoze za posteljicu i maternicu (82).

U metabolizmu ugljikohidrata sudjeluju brojni hormoni: inzulin, humani hormon rasta (Human Growth Hormone – hGH), glukagon, glukokortikosteroidi, epinefrin, norepinefrin, tiroksin i drugi. Međudjelovanje tih hormona je složeno. Za vrijeme trudnoće dolazi do promjena u njihovoj koncentraciji, ali se pojavljuju i neki novi hormoni kao što su humani placentarni laktogen (Human Placental Lactogen – hPL) i humani korionski gonadotropin (Human Chorionic Gonadotropin – hCG).

U zdravih trudnica (s normalnom tolerancijom glukoze) oGTT mijenja se napredovanjem trudnoće. U zdravih trudnica glukoza natašte iznosi 3,3 do 3,9 mmol/L. Sniženje iznosi 10 - 20% kao posljedica poboljšane utilizacije glukoze i potrebe za fetus, maternicu i posteljicu. Zbog djelovanja antiinzulinskih hormona, koncentracije glukoze u trudnica nakon obroka

povećavaju se na 7,2 do 7,8 mmol/L. Trudnice s gestacijskim dijabetesom imaju postprandijalnu glikemiju od 8,3 do 8,9 mmol/L. U zdravih trudnica vrijednosti glukoze natašte su niže, vrijednosti nakon jela su više, srednja vrijednost dnevnog profila glukoze iznosi između 5,0 i 5,6 mmol/L, a razlika u srednjim vrijednostima koncentracije glukoze je minimalna. U trudnica s GDM-om srednja vrijednost glukoze iznosi 5,6 mmol/L i više, razlika u srednjim vrijednostima koncentracije glukoze je izraženija. U ranoj trudnoći zbog utjecaja humanog korionskog gonadotropina tolerancija glukoze se poboljšava. Uslijed djelovanja antiinzulinskih hormona tolerancija glukoze nakon 20. tjedna trudnoće progresivno se smanjuje (83).

U zdravih trudnica u trećem tromjesečju učinkovitost inzulina smanjuje se za 50 - 70%, što je dokaz inzulinske rezistencije (84, 85). Porastom fetoplacentne jedinice i koncentracije posteljičnih hormona povećava se i inzulinska rezistencija. Isti hormoni povećavaju inzulinsku rezistenciju i u netrudnih žena (86).

Prilagodbu na inzulinsku rezistenciju u trudnoći objašnjavamo potrebom fetusa za glukozom. U zdravih trudnica nakon obroka povećana je koncentracija glukoze u krvi zbog inzulinske rezistencije, što omogućava veći prelazak glukoze fetusu.

Inzulinska rezistencija opisana je 1956. godine (87). Određuje se potrebnom količinom glukoze koja održava normalnu koncentraciju glukoze u krvi za vrijeme 2 - 3 satnog trajanja infuzije inzulina (88).

Djelovanje pojedinih drugih hormona na metabolizam ugljikohidrata u trudnoći je različito. Lučenje glukokortikoida (kortizola) u trudnoći povećava se što dovodi do povećane glukoneogeneze i inhibicije oksidacije glukoze u stanicama. Osim povišenog lučenja kortizola, najvažniju ulogu u metabolizmu ugljikohidrata u trudnoći imaju hormon rasta (hGH) i placentarni laktogen (hPL). Izlučivanje hormona rasta u trudnoći blago se snižava, ali je lučenje njegova analoga - placentarnog laktogena povišeno, te uzrokuje smanjenu oksidaciju glukoze u stanicama i lipolizu. Pokusi na transgeničnim miševima pokazali su kako placentni hormon rasta (Placental Growth Hormone – PGH) uzrokuje inzulinsku rezistenciju koja se manifestira hiperinzulinemijom natašte i postprandijalno, te minimalnim padom koncentracije glukoze u krvi nakon davanja inzulina (89). Estrogeni povećavaju utilizaciju glukoze u stanicama dok je progesteron smanjuje. Blago povećanje funkcije štitnjače u trudnoći može poboljšati oksidaciju glukoze u stanicama.

U trudnoći se pogoršava tolerancija glukoze unatoč povećanju koncentracije inzulina u plazmi. Ako sekrecija inzulina postane nedovoljna da prevlada inzulinsku rezistenciju, dolazi do pogoršanja manifestnoga dijabetesa ili nastanka gestacijskoga dijabetesa. Inzulinska rezistencija je patofiziološka osnova gestacijskoga dijabetesa koji je patofiziološki sličan dijabetesu tipa 2.

1.8. Utjecaj majčine hiperglikemije na fetus

Fetalni rast je složen proces koji ovisi o brojnim čimbenicima kao što su: funkcija posteljice, endokrini status majke i fetusa, količina glukoze, lipida i aminokiselina, genska osnova i drugi. Najvažniji izvor energije za fetus je glukoza, a inzulin je najvažniji hormon za rast. Kada majka boluje od dijabetesa, hiperglikemija majke dovodi do fetalne hiperglikemije koja stimulira β-stanice fetalne gušterače na veću proizvodnju inzulina, β-stanice se umnažaju, Langerhansovi otočići hipertrofiraju. Velika količina majčine glukoze metabolizira se u fetusu što uzrokuje prekomjeran rast fetusa, lipogenezu, visceromegaliju i tipičan kušingoidni izgled novorođenčeta. Učinak hiperglikemije majke na fetus najbolje objašnjava Pedersenova hipoteza. Prema Pedersenovoj hipotezi, hiperglikemija majke dovodi do fetalne hiperglikemije i pojačane stimulacije β-stanica fetalne gušterače što stvara fetalnu hiperinzulinemiju, a fetalna hiperglikemija i hiperinzulinemija dovode do pojačanog deponiranja fetalnih triacilglicerola zbog pojačane lipogeneze, što dovodi do hipertrofije i hiperplazije fetalnih stanica, odnosno prekomjernog fetalnog rasta (7).

Porođajna masa novorođenčeta važna je u dijagnozi poremećaja metabolizma ugljikohidrata jer je makrosomija jedan od prvih znakova majčinog dijabetesa. Koncentracije inzulina u umbilikalnoj veni makrosomne novorođenčadi značajno su više nego kod eutrofične novorođenčadi (90).

Porod makrosomnog novorođenčeta (> 4000 g) ili novorođenčeta težeg od 90. centile za dob upućuje na poremećaj metabolizma ugljikohidrata i neadekvatno liječenje. Svako povišenje glukoze od 1 mmol/L udvostručuje nastanak makrosomije (82). Uzrok makrosomije u trudnica s normalnom tolerancijom glukoze može biti i genski potencijal rasta koji se odnosi na makrosomne fetuse, proporcionalnog rasta i bez rizika za asfiksiju uslijed metaboličkih promjena, ali s rizikom za porođajnu traumu.

Čimbenici rizika za makrosomiju su dob majke (> 30 godina), opterećena opstetrička anamneza (prethodno rađanje makrosomnog djeteta), multiparitet, pretilost majke, prekomjerni prirast tjelesne težine u trudnoći i hiperglikemijski poremećaji u trudnoći (gestacijski i pregestacijski dijabetes).

Unatoč dobroj kontroli glikemije, stopa fetalne makrosomije je visoka i kreće se između 13,2% i 37,5%, dok se u populaciji bez dijabetesa kreće oko 10%. U Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb, u posljednjih je par godina učestalost makrosomne novorođenčadi u padu te iznosi oko 17% (91).

1.9. Fetalne komplikacije gestacijskoga dijabetesa

Neliječeni oblici gestacijskoga dijabetesa povećavaju rizik fetalnih i neonatalnih komplikacija. GDM uzrokuje povećan rizik makrosomije, perinatalnih komplikacija kao i kongenitalnih anomalija.

Udio kongenitalnih anomalija u trudnoćama opterećenim gestacijskim dijabetesom blago je povećan u odnosu na opću populaciju. Kada se radi o neprepoznatom ili loše liječenom preegzistentnom dijabetesu (DM tipa 2), stopa kongenitalnih anomalija iznosi oko 6% (92).

Kao što je i ranije spomenuto, fetalna makrosomija jedna je od najčešćih komplikacija trudnoća opterećenih dijabetesom. Može uzrokovati nastanak porođajne traume i često je indikacija za kirurško dovršenje trudnoće. Zbog nagomilavanja masnog tkiva i disproporcionalnog rasta makrosomnog djeteta iz trudnoća opterećenih dijabetesom, tijekom vaginalnog porođaja može nastupiti distocija fetalnih ramena. Rizik za to je 2 - 6 puta veći u odnosu na novorođenčad trudnica s normalnom tolerancijom glukoze u trudnoći (93, 94). Najčešće ozljede su fraktura ključne kosti i ozljeda brahijalnog pleksusa s posljedičnom Erbovom paralizom. Takva porođajna trauma je puno rjeđa ukoliko se radi o makrosomnoj novorođenčadi zdravih trudnica ili ukoliko se radi o eutrofičnoj djeci. Novorođenčad rođena od majki s GDM-om imaju povišeni rizik nastanka neonatalnih komplikacija kao što su hipoglikemija, hiperbilirubinemija, hipokalcemija, policitemija i respiratorni distres sindrom (95).

1.10. Maternalne komplikacije gestacijskoga dijabetesa

Trudnice s gestacijskim dijabetesom imaju povišeni rizik nastanka hipertenzivnih poremećaja u odnosu na trudnice s normalnom tolerancijom glukoze. Rizik je dijelom povezan s pratećim rizičnim čimbenicima kao što su pretilost, starija životna dob ili opterećena obiteljska anamneza. Brojne studije opisuju kako je GDM nezavisni rizični čimbenik za nastanak hipertenzivnih poremećaja u trudnoći s povećanim relativnim rizikom od 1,4 do 2,5 (96 - 98). Nastanak hipertenzivnih poremećaja u trudnoćama opterećenih s GDM-om povezuje se s inzulinskom rezistencijom, osobito u prvom tromjesečju trudnoće (99). Učestalost hipertenzivnih poremećaja u trudnica s gestacijskim dijabetesom je oko 17% u odnosu na oko 12% u trudnica s normalnom tolerancijom glukoze (96). Preeklampsija u trudnoćama opterećenih s GDM-om je češća kod mlađih trudnica, prvorodilja, pretilih trudnica i trudnica s prekomjernim prirastom tjelesne težine u trudnoći (98).

Gestacijski dijabetes povećava rizik dovršenja trudnoće carskim rezom ili instrumentalnim vaginalnim putem. Postotak dovršenja trudnoća carskim rezom opterećenih gestacijskim dijabetesom je oko 30%. Rizik za dovršenje trudnoće carskim rezom kod makrosomije je dvostruko veći u odnosu na eutrofičnu djecu (100).

1.11. Dugotrajne posljedice gestacijskoga dijabetesa na zdravlje majki i potomstva

Trudnice s gestacijskim dijabetesom imaju povišeni rizik razvoja pretilosti, arterijske hipertenzije, dijabetesa melitusa, te u konačnici metaboličkog sindroma. Rizik nastanka metaboličkog sindroma je oko 3 puta veći u žena koje su imale GDM u odnosu na žene s normalnom tolerancijom glukoze u trudnoći (101). Razvoj dijabetesa je brži i češći u onim etničkim skupinama u kojima postoji visoka prevalencija dijabetesa melitusa tipa 2. Potreba za inzulinom u trudnoći, adipozitet i daljnji porast tjelesne težine nakon porođaja združeni su s povećanim rizikom nastanka dijabetesa, najčešće tipa 2. Oko trećina žena s dijabetesom melitusom tipa 2 je imala gestacijski dijabetes (102). Rizik razvoja dijabetesa melitusa tipa 2 u žena koje su imale gestacijski dijabetes raste s godinama i on iznosi oko 25% poslije 15 godina (103). Povišene vrijednosti glukoze u oGTT-u natašte, nakon 1, 2 i 3 sata od opterećenja povećavaju rizik nastanka dijabetesa melitusa tipa 2 kasnije u životu (RR 3,57;

RR 3,05; RR 3,46; RR 3,2). Trudnice koje su zbog gestacijskoga dijabetesa tijekom trudnoće liječene inzulinom imaju povećani rizik razvoja dijabetesa melitusa tipa 2 kasnije u životu (RR 3,66) (104).

Oko 5 - 10% žena s gestacijskim dijabetesom dobit će dijabetes melitus tipa 1 (105). Postojanje protutijela na β-stanični autoantigen, dekarboksilazu glutaminske kiseline (GAD), predviđaju nastanak dijabetesa melitusa tipa 1 (106).

Djeca rođena od majki koje su imale GDM imaju povećani rizik razvoja pretilosti, DM-a tipa 2 i metaboličkog sindroma već u djetinstvu. Izloženost hiperglikemiji *in utero* rezultira, ne samo porođajem hipertrofične djece, nego i povišenim rizikom razvoja pretilosti već u djetinjstvu (107, 108).

Rizik razvoja pretilosti, dijabetesa melitusa tipa 2 i metaboličkog sindroma u potomaka majki koje su imale GDM je 2 do 8 puta veći u odnosu na potomke čije su majke imale normalnu toleranciju glukoze u trudnoći (109). Prevalencija metaboličkog sindroma u djece koja su rođena od majki s GDM-om je 4 - 30%. Osim toga, potomci majki koje su imale GDM genski su predisponirani za razvoj rijetkih monogenskih oblika dijabetesa kao što je „Maturity-onset diabetes of the young“ (MODY) u ranijoj životnoj dobi (110 - 114).

2. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

1. IADPSG dijagnostički kriteriji za GDM osjetljiviji su od kriterija WHO-a, stoga će se dijagnozom GDM-a obuhvatiti i veći broj trudnica. Kod takvih trudnica za očekivati je da će se odgovarajućom intervencijom smanjiti stopa komplikacija i nepovoljnih ishoda trudnoća

2. Trudnice koje prema kriterijima WHO nemaju GDM, a imaju nepovoljan tijek i ishod trudnoća, vjerojatno imaju GDM prema IADPSG kriterijima

3. Za očekivati je povišenu inzulinsku rezistenciju u skupini trudnica s koncentracijama glukoze natašte od 5,1 do 6,9 mmol/L (GDM – IADPSG) i njihovoj novorođenčadi u odnosu na trudnice s normalnom tolerancijom glukoze.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Opći cilj istraživanja je usporediti ishode trudnoća opterećenih s GDM-om prema WHO i IADPSG kriterijima.

Specifični ciljevi su:

1. Odrediti razliku u pojavnosti GDM-a prema dijagnostičkim kriterijima WHO-a i IADPSG-a

2. Istražiti koliki je dodatni udio trudnica s hiperglikemičnim poremećajima i vezu s ishodima trudnoća otkrivenih pomoću IADPSG kriterija koji se nisu detektirali važećim WHO kriterijima

3. Analizirati specifične ishode trudnoća u skupini s GDM-om isključivo prema IADPSG kriterijima

4. Odrediti stupanj inzulinske rezistencije u skupini trudnica i novorođenčadi s GDM-om prema IADPSG kriterijima

5. Analizirati ishode trudnoća s obzirom na kategorije indeksa tjelesne mase.

4. ISPITANICE I METODE

4.1. Ispitanice i način istraživanja

Istraživanje je podijeljeno u dva dijela: retrospektivni i prospektivni.

U retrospektivnom dijelu istraživanja prikupljeni su podaci iz povijesti bolesti 2 405 trudnica kojima je u trudnoći učinjen 2-satni oGTT sa 75 g glukoze između 24. i 28. tjedna trudnoće, određena glikemija natašte i nakon 120 minuta i koje su rodile u razdoblju od siječnja 2009. do prosinca 2010. godine u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb. S obzirom na period retrospektivnog dijela istraživanja, u oGTT-ima nedostaje vrijednost glikemije jedan sat po opterećenju jer se tada srednja vrijednost nije mjerila. Gestacijski dijabetes dijagnosticiran je prema kriterijima WHO-a iz 1999. godine i prema IADPSG kriterijima. Prema WHO kriterijima gestacijski dijabetes dijagnosticira se ukoliko su vrijednosti glukoze u venskoj plazmi ≥ 7,8 mmol/L izmjerene 2 sata nakon opterećenja sa 75 g glukoze. Prema IADPSG kriterijima gestacijski dijabetes se dijagnosticira ukoliko su vrijednosti glukoze u venskoj plazmi natašte ≥ 5,1mmol/L, i/ili nakon 60 minuta ≥ 10 mmol/L, i/ili nakon 120 minuta ≥ 8,5 mmol/L. Za dijagnozu GDM-a dovoljno je da je jedna ili više vrijednosti jednaka ili viša od graničnih.

S obzirom na nalaz oGTT-a, ispitanice su podijeljene u 4 skupine (tablica 8.):

1. skupina trudnica s GDM-om prema kriterijima WHO-a, a koje su prema IADPSG kriterijima imale uredan oGTT – WHO + / IADPSG - (N = 150)

2. skupina trudnica s GDM-om prema IADPSG kriterijima, a koje su prema kriterijima WHO imale uredan oGTT – WHO - / IADPSG + (N = 521)

3. skupina trudnica s GDM-om prema kriterijima IADPSG i WHO (preklapajuća skupina) – WHO + / IADPSG + (N = 404)

4. skupina trudnica s urednim oGTT-om prema oba kriterijia – WHO - / IADPSG - (N = 1330)

Tablica 8. Istraživane skupine trudnica s obzirom na nalaz oGTT-a

Skupina	Glikemija natašte mmol/L	oGTT 1h mmol/L	oGTT 2 h mmol/L
1. WHO+/IADPSG-	< 5,1	< 10,0	≥ 7,8-8,4
2. WHO-/IADPSG+	≥ 5,1-6,9	≥ 10,0	< 7,8 *
3. WHO+/IADPSG+	≥ 5,1-6,9	≥ 10,0	≥ 7,8-11,0 **
4. WHO-/IADPSG-	< 5,1	< 10,0	< 7,8

* U skupini 2. nisu uključene one trudnice koje imaju vrijednost glikemije 2 sata po opterećenju ≥ 7,8 mmol/L odnosno ≥ 8,5 mmol/L jer su iste uključene u skupinu 3. (preklapajuća skupina).

** U skupini 3. (preklapajuća skupina) uključene su one trudnice koje 2 sata po opterećenju imaju vrijednosti glikemije ≥ 7,8 - 11,0 mmol/L i koje zadovoljavaju oba kriterija (WHO i IADPSG) za GDM. Granična vrijednost za GDM prema IADPSG kriterijima 2 sata po opterećenju je ≥ 8,5 mmol/L.

Sve trudnice kojima je dijagnosticiran GDM prema kriterijima WHO-a (1. i 3. skupina) liječene su dijabetičkom dijetom (dnevni unos kalorija izračunat je s obzirom na tjelesnu težinu trudnice, gestacijsku dob i idealnu tjelesnu težinu). Trudnice, kojima je dijagnosticiran GDM prema IADPSG kriterijima, bile su bez terapije s obzirom da su tada navedene trudnoće vođene kao uredne. U istraživanje su uključene trudnice s jednoplodnom trudnoćom. Trudnoće su dovršene vaginalnim porođajem ili carskim rezom. Isključene su trudnice koje su zanijele u postupku *in vitro* fertilizacije, koje su prije oGTT-a uzimale kortikosteroidnu terapiju, kojima je zbog prijetećeg prijevremenog poroda uključena iv. tokoliza (beta-simpatikomimetik), koje su bile na terapiji inzulinom i trudnice s manifestnim dijabetesom.

Prospektivni dio istraživanja proveden je tijekom 2011. godine u trudnica koje su rodile u Klinici za ženske bolesti i porode. U istraživanje je uključeno ukupno 120 trudnica kojima je u trudnoći učinjen 2-satni oGTT sa 75 g glukoze između 24. i 28. tjedna trudnoće te je određena glikemija natašte, nakon 60 i 120 minuta. Dijagnoza GDM-a postavljena je na temelju IADPSG kriterija.

S obzirom na nalaz oGTT-a, trudnice su podijeljene u dvije skupine po 60 trudnica:

1. skupina trudnica s glukozom u plazmi natašte 5,1 - 6,9 mmol/L (GDM - IADPSG)
2. skupina trudnica s urednim oGTT-om (kontrolna skupina).

Trudnice kojima je dijagnosticiran gestacijski dijabetes liječene su dijabetičkom dijetom (dnevni unos kalorija izračunat je s obzirom na tjelesnu težinu trudnice, gestacijsku dob i idealnu tjelesnu težinu). U istraživanje su uključene trudnice s jednoplodnom trudnoćom. Trudnoće su dovršene vaginalnim porodom ili carskim rezom. Isključene su trudnice koje su zanijele u postupku *in vitro* fertilizacije, koje su prije oGTT-a uzimale kortikosteroidnu terapiju, kojima je zbog prijetećeg prijevremenog poroda uključena iv. tokoliza (beta-simpatikomimetik), koje su bile na terapiji inzulinom i trudnice s manifestnim dijabetesom.

4.2. Metode

Podaci o trudnicama, tijeku i ishodu trudnoća prikupljeni su i analizirani iz povijesti bolesti trudnica koje su u navedenom periodu rodile u Klinici za ženske bolesti i porode.
Analizirani su:

- Opći podaci trudnica i novorođenčadi – dob trudnica, tjelesna visina, tjelesna težina na početku i na kraju trudnoće, prirast tjelesne težine u trudnoći, indeks tjelesne mase prije trudnoće, paritet, opstetrička anamneza (spontani pobačaji, intrauterine i neonatalne smrti), trajanje gestacije, porođajna težina novorođenčadi, ponderalni indeks, Apgar zbroj u 1. i 5. minuti i kongenitalne anomalije

- Primarni ishodi – fetalna makrosomija, fetalna hipertrofija, dovršenje trudnoće carskim rezom

- Sekundarni ishodi – prijevremeni porod, hipertenzivni poremećaji (preeklampsija, gestacijska hipertenzija, kronična hipertenzija) i fetalna hipotrofija

- U prospektivnom dijelu rada ispitivane su koncentracije glukoze i C-peptida u krvi majke i u umbilikalnoj krvi te je određena inzulinska rezistencija majki i novorođenčadi.

Indeks tjelesne mase izračunat je kao omjer težine trudnice prije trudnoće u kilogramima i kvadrata visine trudnice izražene u metrima. Izračunati indeks tjelesne mase prije trudnoće klasificiran je kao pothranjenost (BMI < 18,5 kg/m^2), normalna tjelesna težina (BMI 18,5 - 24,9 kg/m^2), prekomjerna tjelesna težina (BMI 25,0 - 29,9 kg/m^2) i pretilost (BMI ≥ 30 kg/m^2) (115). Dob gestacije određena je prvim danom zadnje menstruacije, a potvrđena je ultrazvučnim pregledom u prvom tromjesečju trudnoće. Prijevremeni porod definiran je kao porod prije navršenih 37 tjedana gestacije. Ponderalni indeks izračunat je kao porođajna težina (g) / porođajna duljina (cm)^3 x 100. Makrosomno novorođenče definirano je kao novorođenče čija je porođajna težina u terminu ≥ 4000 g. Dijete veliko za gestacijsku dob (LGA) definirano je kada je porođajna težina > 90. centile rasta ovisno o spolu, gestacijskoj dobi i paritetu (116). Dijete malo za gestacijsku dob (SGA) definirano je kada je porođajna težina < 10. centile rasta ovisno o spolu, gestacijskoj dobi i paritetu (117).

Kronična hipertenzija definirana je ukoliko je krvni tlak ≥ 140/90 mmHg, dijagnosticiran prije 20. tjedna trudnoće ili kada je povišeni tlak prvi put nađen u trudnoći, a perzistira i nakon šest tjedna od poroda.

Gestacijska hipertenzija je pojava hipertenzije nakon 20. tjedna trudnoće bez bilo kojeg drugog poremećaja koji bi upućivao na preeklampsiju. Dijagnoza preeklampsije postavlja se na temelju hipertenzije i proteinurije. Sistolički krvni tlak je ≥ 140 mmHg ili dijastolički ≥ 90 mmHg, pojavljuje se nakon 20. tjedna trudnoće u žene koja je do tada bila normotenzivna. Proteinurija se definira kao izlučivanje proteina urinom ≥ 300 mg/24 sata.

Svim trudnicama učinjen je između 24. i 28. tjedna trudnoće test oralne podnošljivosti glukoze standardnim opterećenjem sa 75 g glukoze po preporukama Svjetske zdravstvene organizacije. Trudnice su prije opterećenja bile najmanje 8 sati natašte.

Uzorci venske krvi majke sakupljani su za vrijeme poroda, a nakon poroda uzet je uzorak krvi iz umbilikalne vene. Uzorci krvi uzeti su u standardne epruvete, a nakon centrifugiranja serum je čuvan na temparaturi od –75°C. Iz krvi majke i umbilikalne krvi određene su koncentracije glukoze i C-peptida. Poznato je kako hemoliza, koja se javlja u oko 15% uzoraka, povećava razgradnju inzulina te na taj način mijenja koncentraciju inzulina u krvi. S obzirom da se C-peptid i inzulin izlučuju u jednakim koncentracijama i da je C-peptid otporniji na hemolizu, kao marker fetalne inzulinske rezistencije poslužio nam je C-peptid (118). U procjeni inzulinske rezistencije korišten je modificirani HOMA IR2 model (engl. Homeostasis model assessment), a inzulinska rezistencija je izračunata pomoću HOMA 2 kalkulatora. (software je preuzet s https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/download.php)

4.2.1. Laboratorijska analiza

Koncentracija C-peptida određivana je metodom ELISA-e, a koncentracija glukoze u krvi (GUK) referentnom metodom s heksokinazom. Određivanje koncentracije C-peptida i koncentracije glukoze izvršeno je u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb.

4.2.1.1. Određivanje glukoze u krvi referentnom metodom s heksokinazom

Metoda s heksokinazom je referentna metoda za određivanje koncentracije glukoze. Glukoza se u prisutnosti ATP-a i djelovanjem enzima heksokinaze fosforilira u glukoza-6-fosfat. Glukoza-6-fosfat djelovanjem enzima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G-6-PDH) i u prisutnosti NADP+ prelazi u 6-fosfoglukonat pri čemu nastaje NADPH. Povećanje koncentracije NADPH proporcionalno je sadržaju glukoze, a određuje se mjerenjem porasta apsorbancije na 340 nm. Metoda je izrazito specifična jer G-6-PDH oksidira samo glukoza-6-fosfat, dok na fosforne estere fruktoze ili manoze ne djeluje. Glukoza je određena referentnom metodom s heksokinazom na Roche Cobas C 301 analizatoru s reagensom GLUC 3 istog proizvođača.

4.2.1.2. ELISA

ELISA (engl. Enzyme-linked immunosorbent assay) je biokemijska tehnika kojom se dokazuje antitijelo ili antigen u uzorku. Za određivanje koncentracije C-peptida u serumu korištena je ELISA temeljena na kompetitivnoj tehnici (slika 2.). Kod kompetitivne tehnike C-peptid u uzorku natječe se s C-peptidom koji je obilježen peroksidazom za vezna mjesta specifičnih protutijela koja su imobilizirana u jažicama. Nakon inkubacije višak nevezanog antigena (C-peptida) obilježenog peroksidazom uklanja se ispiranjem. Potom se dodaje supstrat tetrametilbenzidin koji uslijed djelovanja enzima peroksidaze mijenja boju. Promjena boje mjeri se spektrofotometrijski pri 450 nm. Vrijednosti apsorbancije obrnuto su proporcionalne koncentracijama C-peptida u uzorku. Mjerenje je provedeno na spektrofotometru Tecan Sunrise, SAD. Analitička osjetljivost metode je 0, 064 ng/ml.

Upotrebljavani su „IBL C-peptide ELISA Kit" proizvođača IBL International GmbH, Njemačka.



Slika 2. Određivanje koncentracije C-peptida ELISA-om

4.3. Etička načela

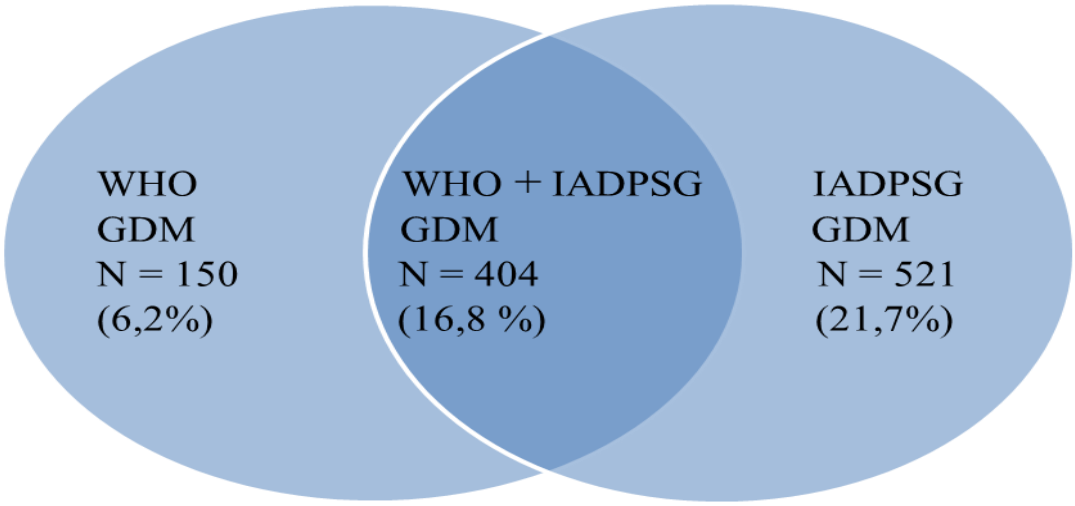
Istraživanje je provedeno u skladu s etičkim načelima i uz odobrenje Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Svaka pacijentica pristala je na sudjelovanje u studiji nakon informiranja o istraživanju.

4.4. Statistička analiza

Podaci su prikazani tablično i grafički metodama deskriptivne statistike. Nominalne i kategorijske vrijednosti prikazane su kroz frekvencije i udjele, dok su kvantitativne vrijednosti prikazane kroz aritmetičke sredine i standardne devijacije. Distribucija kvantitativnih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovljevima testom. Usporedbe između vrijednosti kontinuiranih varijabli učinjene su pomoću ANOVA testa uz korištenje Scheffeovog post-hoc testiranja u slučaju zadovoljenja potrebnih preduvjeta za testiranje parametrijskom vrstom testova, odnosno pomoću Kruskal-Wallisovog testa i post-hoc Mann-Whitneyovog testa uz podešavanje razine statističke značajnosti u slučaju korištenja neparametrijskih testova. Razlike u kategorijalnim varijablama analizirane su X^2 testom. Analiza povezanosti učinjena je Pearsonovim, odnosno Spearmanovim koeficijentom korelacije ovisno o distribuciji varijabli. Sve P vrijednosti manje od 0,05 su smatrane značajnima, osim ako je u post-hoc testovima navedeno drugačije. U analizi se koristila statistička podrška SPSS verzija 20. (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

5. REZULTATI

Od ukupno 2 405 ispitanica koje su uključene u retrospektivno istraživanje, dijagnoza gestacijskoga dijabetesa prema WHO kriterijima postavljena je u 150 trudnica (skupina 1), prema IADPSG kriterijima u 521 trudnice (skupina 2), prema oba kriterija u 404 trudnice (skupina 3). Uredan oGTT prema oba kriterija imalo je 1330 trudnica (skupina 4). Vennov dijagram prikazuje podatke o dijagnozi GDM-a u ispitivanom uzorku (slika 3.).



Slika 3. Raspodjela ispitanica prema dijagnozi GDM-a

Ukoliko se koriste samo WHO kriteriji tada je prevalencija GDM-a u ispitivanom uzorku jednaka zbroju trudnica u skupinama 1 i 3 (554/2405; 23%), dok je prema IADPSG kriterijima prevalencija jednaka zbroju trudnica u skupinama 2 i 3 (925/2405; 38,5%). Prevalencija GDM-a prema IADPSG kriterijima je statistički značajano viša od one prema WHO kriterijima ($X^2 = 361$; $p < 0,001$). Korištenjem IADPSG kriterija, umjesto dosadašnjih WHO kriterija, otkriveno je dodatnih 15,5% trudnica s dijagnozom GDM-a (38,5% u odnosu na 23%).

Tablica 9. Opći podaci trudnica po skupinama

	1. WHO+ IADPSG- N = 150	2. WHO- IADPSG+ N = 521	3. WHO+ IADPSG+ N = 404	4. WHO- IADPSG- N = 1330	p *
Dob trudnice (g) X (SD)	31,81 ± 5,09	31,47 ± 4,83	32,61 ± 4,86	30,31 ± 4,84	**<0,001**
ITM na početku trudnoće (kg/m^2) X (SD)	23,43 ± 4,31	25,46 ± 5,33	25,27 ± 5,04	23,40 ± 4,04	**<0,001**
Prirast tjelesne težine u trudnoći (kg) X (SD)	14,99 ± 4,69	14,55 ± 5,92	12,93 ± 5,56	15,56 ± 5,27	**<0,001**
Tjelesna težina na kraju trudnoće (kg) X (SD)	79,69 ± 12,94	86,65 ± 14,89	82,80 ± 14,43	81,93 ± 12,47	**<0,001**
Broj poroda X (SD)	0,67 ± 0,92	0,86 ± 1,06	0,71 ± 0,96	0,61 ± 0,88	**<0,001**
GUP natašte (mmol/L) X (SD)	4,52 ± 0,33	5,36 ± 0,28	5,00 ± 0,55	4,42 ± 0,37	**<0,001**
oGTT – GUP nakon 2 h (mmol/L) X (SD)	8,01 ± 0,20	6,27 ± 1,03	9,26 ± 0,63	5,73 ± 0,96	**<0,001**
Trajanje gestacije (tjedni) X (SD)	39,67 ± 0,96	39,69 ± 1,00	39,34 ± 1,24	39,70 ± 1,06	**<0,001**
Primipara N (%)	88 (58,7)	235 (45,1)	205 (50,7)	746 (56,1)	**<0,001**
Opterećena opstetrička anamneza N (%)	37 (24,7)	118 (22,6)	105 (26,0)	309 (23,2)	0,631
ITM – pothranjenost (kg/m^2) N (%)	8 (5,3)	16 (3,1)	13 (3,2)	55 (4,1)	**<0,001**
ITM – normalna tjelesna težina (kg/m^2) N (%)	96 (64,0)	276 (53,0)	217 (53,7)	930 (69,9)	
ITM – prekomjerna tjelesna težina (kg/m^2) N (%)	33 (22,0)	141 (27,1)	103 (25,5)	246 (18,5)	
ITM – pretilost (kg/m^2) N (%)	13 (8,7)	88 (16,9)	71 (17,6)	99 (7,4)	

GUP – glukoza u plazmi; X (SD) - aritmetička sredina (standardna devijacija); N (%) - broj (udio); * p vrijednosti dobivene na temelju analize varijance za kontinuirane varijable, na temelju X^2 ili Fisherovog egzaktnog testa za kategorijalne varijable

U tablici 9. prikazani su opći podaci trudnica po skupinama. Testiranjem postojanja razlika u karakteristikama ispitanica pomoću analize varijance pronađena je statistički značajna razlika u dobi trudnica ($F = 26,72$; $p < 0,001$), indeksu tjelesne mase ($F = 35,97$; $p < 0,001$), prirastu

tjelesne težine u trudnoći ($F = 24,98$; $p < 0,001$), tjelesnoj težini na kraju trudnoće ($F = 18,76$; $p < 0,001$), broju poroda ($F = 8,48$; $p < 0,001$), koncentraciji GUP-i natašte ($F = 825,479$; $p < 0,001$) i 2 sata nakon opterećenja ($F = 1725,89$; $p < 0,001$) te trajanju gestacije ($F = 12,24$; $p < 0,001$).

Korištenjem *Scheffeovog post-hoc* testa otkriveno je da je za dob trudnica postojala statistički značajna razlika između skupina 1 i 4 (srednja razlika (s.r.) 1,50, $p = 0,005$), skupina 2 i 3 (s.r. -1,15, $p = 0,005$), skupina 2 i 4 (s.r. 1,16, $p < 0,001$) i skupina 3 i 4 (s.r. 2,30, $p < 0,001$). Za indeks tjelesne mase postojala je statistički značajna razlika između skupina 1 i 2 (s.r. -2,03, $p < 0,001$), skupina 1 i 3 (s.r. -1,84, $p < 0,001$), skupina 2 i 4 (s.r. 2,06, $p < 0,001$) i skupina 3 i 4 (s.r. 1,87, $p < 0,001$).

Za prirast tjelesne težine u trudnoći postojala je statistički značajna razlika između skupina 1 i 3 (s.r. 2,06, $p = 0,001$), 2 i 3 (s.r. 1,62, $p < 0,001$), 2 i 4 (s.r. -1,01, $p = 0,005$) i 3 i 4 (s.r. -2,63, $p < 0,001$).

Za koncentracije GUP-i natašte i 2 sata nakon opterećenja sve su usporedbe između grupa bile značajne s razinom značajnosti $p < 0,001$ (osim usporedbe skupina 1 i 4 za GUP-i natašte, $p = 0,035$).

Analiza varijance pokazala je statistički značajne razlike u trajanju gestacije po skupinama ($F = 12,24$; $p < 0,001$). Post-hoc *Scheffeovim testom* dokazane su razlike između skupina 1 i 3 (s.r. 0,334, $p = 0,015$), 2 i 3 (s.r. 0,348, $p < 0,001$) te 3 i 4 (s.r. -0,360, $p < 0,001$).

Udio ispitanica s opterećenom opstetričkom anamnezom nije se značajno razlikovao po skupinama ($X^2 = 1,731$; $p = 0,631$), dok se udio primipara značajno razlikovao po skupinama ($X^2 = 20,892$; $p < 0,001$) s najmanjim udjelom primipara u skupini 2, a najvećim u skupini 1.

Postojala je statistički značajna razlika u raspodjeli kategorija indeksa tjelesne mase po skupinama u odnosu na dijagnozu GDM-a i kontrolnu skupinu ($X^2 = 89,197$; $p < 0,001$) s najvećim udjelom trudnica normalne tjelesne težine zabilježenim u kontrolnoj skupini, a najvećim udjelom pretilih trudnica u skupini 3.

Tablica 10. Skupine trudnica s GDM-om i kontrolna skupina u odnosu na kategorije indeksa tjelesne mase

SKUPINA	Pothranjenost N = 92	Normalna tjelesna težina N = 1519	Prekomjerna tjelesna težina N = 523	Pretilost N = 271	p *
1. WHO+/IADPSG- N (%) N = 150	8 (8,7)	96 (6,3)	33 (6,3)	13 (4,8)	**< 0,001**
2. WHO-/IADPSG+ N (%) N = 521	16 (17,4)	276 (18,2)	141 (27,0)	88 (32,5)	
3. WHO+/IADPSG+ N (%) N = 404	13 (14,1)	217 (14,3)	103 (19,7)	71 (26,2)	
4. WHO-/IADPSG- N (%) N = 1330	55 (59,8)	930 (61,2)	246 (47,0)	99 (36,5)	

N (%) = broj (udio); * p vrijednosti dobivene na temelju X^2 testa

Tablica 10. prikazuje skupine trudnica s GDM-om i kontrolnu skupinu u odnosu na kategorije indeksa tjelesne mase na početku trudnoće. Postojala je statistički značajna razlika u udjelu trudnica iz pojedinih skupina raspoređenih prema kategorijama indeksa tjelesne mase ($X^2 = 89,197$; $p < 0,001$). Najveći udio trudnica koje nisu imale GDM niti po jednom kriteriju zabilježen je u skupini trudnica s normalnom tjelesnom težinom (61,2%), a najmanji u skupini pretilih (36,5%).

Tablica 11. Opći podaci novorođenčadi po skupinama

	1. WHO+ IADPSG- N = 150	2. WHO- IADPSG+ N = 521	3. WHO+ IADPSG+ N = 404	4. WHO- IADPSG- N = 1330	p *
Porođajna težina (g) X (SD)	3537,3 ± 429	3657,5 ± 493	3517,1 ± 488	3530,6 ± 442	**<0,001**
Apgar 1. min. X (SD)	9,77 ± 0,83	9,84 ± 0,59	9,80 ± 0,72	9,88 ± 0,58	**0,031**
Apgar 5. min. X (SD)	9,92 ± 0,32	9,94 ± 0,32	9,95 ± 0,27	9,96 ± 0,32	0,469
Ponderalni indeks (g/cm^3) X (SD)	2,70 ± 0,21	2,73 ± 0,24	2,71 ± 0,25	2,70 ± 0,22	0,261
Kongenitalne anomalije N (%)	1 (0,7)	5 (1,0)	6 (1,5)	11 (0,8)	0,645

X (SD) = aritmetička sredina (standardna devijacija), N (%) = broj (udio); * p vrijednosti dobivene na temelju analize varijance za kontinuirane varijable, na temelju X^2 ili Fisherovog egzaktnog testa za kategorijalne varijable

U tablici 11. prikazani su opći podaci novorođenčadi po skupinama. Analiza varijance pokazala je statistički značajne razlike u porođajnoj težini djeteta ($F = 10,829$; $p < 0,001$), a *Scheffeov post-hoc* test pokazao je statistički značajne razlike između skupina 1 i 2 (s.r. -120,1, $p = 0,048$), 2 i 3 (s.r. 140,4, $p < 0,001$) te 2 i 4 (s.r. 140,4, $p < 0,001$).

Analiza varijance pokazala je statistički značajne razlike u Apgar zbroju u prvoj minuti ($F = 2,956$; $p = 0,031$), no *Scheffeovim* post-hoc testom nisu dokazane statistički značajne razlike između pojedinih skupina.

Analiza varijance nije pokazala statistički značajne razlike u Apgar zbroju u petoj minuti ($F = 0,846$; $p = 0,469$), niti u ponderalnom indeksu ($F = 1,337$; $p = 0,261$).

Nije bilo statistički značajnih razlika u učestalosti kongenitalnih anomalija po skupinama (Fisherov egzaktni test 1,583; p = 0, 645).

Tablica 12. Ishodi trudnoća po skupinama

	1. WHO+ IADPSG- N = 150	2. WHO- IADPSG+ N = 521	3. WHO+ IADPSG+ N = 404	4. WHO- IADPSG- N = 1330	p *
Dijabetička dijeta	DA	NE	DA	NE	
Fetalna makrosomija N (%)	21 (14,0)	121 (23,2)	65 (16,1)	209 (15,7)	**0,001**
LGA N (%)	28 (18,7)	131 (25,1)	85 (21,0)	232 (17,4)	**0,002**
Način dovršenja trudnoće:					
Vaginalni porod N (%)	113 (75,3)	415 (79,7)	292 (72,3)	1141 (85,8)	
Carski rez N (%)	36 (24,0)	104 (20,0)	111 (27,5)	184 (13,8)	**<0,001**
Vakuum ekstrakcija N (%)	1 (0,7)	2 (0,4)	1 (0,2)	5 (0,4)	
Prijevremeni porod N (%)	0 (0)	8 (1,5)	8 (2,0)	18 (1,4)	0,369
SGA N (%)	1 (0,7)	7 (1,3)	11 (2,7)	39 (2,9)	0,103
Kronična hipertenzija N (%)	3 (2,0)	3 (0,6)	4 (1,0)	6 (0,5)	0,105
Gestacijska hipertenzija N (%)	4 (2,7)	31 (6,0)	29 (7,2)	61 (4,6)	0,084
Preeklampsija N (%)	2 (1,3)	2 (0,4)	7 (1,7)	1 (0,1)	**<0,001**

N (%) = broj (udio); * p vrijednosti dobivene na temelju X^2 ili Fisherovog egzaktnog testa za kategorijalne varijable

U tablici 12. prikazani su ishodi trudnoća po skupinama ispitanica. Udio trudnoća koje su rezultirale fetalnom makrosomijom značajno se razlikovao po skupinama (X^2 = 16,677; p = 0,001), s najvišim udjelom od 23,2% u skupini 2.

Postojala je statistički značajna razlika po skupinama u učestalosti fetalne hipertrofije (X^2 = 14,537, p = 0,002), s najvišom udjelom od 25,1% u skupini 2.

Postojala je statistički značajna razlika u načinu dovršenja trudnoće (Fisherov egzaktni test 44,781; $p < 0,001$). Trudnoće su najčešće dovršene carskim rezom u skupini 3 (27,5%).

Udio trudnoća koje su završile prijevremenim porodom nije se značajno razlikovao po skupinama (Fisherov egzaktni test 3,028; $p = 0,369$).

Nije pronađena statistički značajna razlika po skupinama u učestalosti fetalne hipotrofije (Fisherov egzaktni test 5,973; $p = 0,103$).

Nije bilo statistički značajnih razlika u učestalosti kronične hipertenzije (Fisherov egzaktni test 5,416; $p = 0,105$) i gestacijske hipertenzije po skupinama (Fisherov egzaktni test 6,589; $p = 0,084$).

Postojala je statistički značajna razlika u učestalosti preeklampsije (Fisherov egzaktni test 17,018; $p < 0,001$), s najvećim udjelom zabilježenim u skupini 3 (1,7%).

Tablica 13. Opći podaci trudnica u odnosu na kategorije indeksa tjelesne mase

	Pothranjenost N = 92 (3,8%)	Normalna tjelesna težina N = 1519 (63,2%)	Prekomjerna tjelesna težina N = 523 (21,7%)	Pretilost N = 271 (11,3%)	p *
Dob trudnice (g) X (SD)	29,71 ± 5,49	30,95 ± 4,83	31,45 ± 5,16	31,22 ± 4,80	**0,01**
Prirast tjelesne težine u trudnoći (kg) X (SD)	15,95 ± 5,72	15,46 ± 5,04	14,77 ± 5,78	11,33 ± 6,12	< **0,001**
Broj poroda X (SD)	0,48 ± 0,67	0,60 ± 0,81	0,86 ± 1,14	0,90 ± 1,16	< **0,001**
GUP natašte (mmol/L) X (SD)	4,59 ± 0,55	4,66 ± 0,52	4,83 ± 0,56	4,94 ± 0,62	< **0,001**
oGTT – GUP nakon 2 h (mmol/L) X (SD)	6,30 ± 1,72	6,47 ± 1,57	6,75 ± 1,64	6,99 ± 1,60	< **0,001**
Primipara N (%)	54 (58,7)	854 (56,2)	253 (48,4)	113 (41,7)	< **0,001**
Opterećena opstetrička anamneza N (%)	17 (18,5)	323 (21,3)	157 (30,0)	72 (26,6)	< **0,001**
Trajanje gestacije (tjedni) X (SD)	39,27 ± 1,49	39,66 ± 1,05	39,63 ± 1,11	39,62 ± 1,08	**0,01**

GUP – glukoza u plazmi; X (SD) = aritmetička sredina (standardna devijacija); N (%) = broj (udio); * p vrijednosti dobivene na temelju analize varijance za kontinuirane varijable, na temelju X^2 ili Fisherovog egzaktnog testa za kategorijalne varijable

U tablici 13. prikazani su opći podaci trudnica u odnosu na kategorije indeksa tjelesne mase na početku trudnoće. Testiranjem postojanja razlika u karakteristikama ispitanica pomoću analize varijance pronađena je statistički značajna razlika u dobi trudnica ($F = 3,773$; $p = 0,01$), prirastu tjelesne težine u trudnoći ($F = 46,623$; $p < 0,001$), broju poroda ($F = 17,115$; $p < 0,001$), koncentraciji GUP-i natašte ($F = 29,259$; $p < 0,001$) i 2 sata nakon opterećenja ($F = 11,426$; $p < 0,001$) i u trajanju gestacije ($F = 3,793$; $p = 0,01$).

Korištenjem *Scheffeovog post-hoc* testa otkriveno je da je za dob trudnica postojala statistički značajna razlika između pothranjenih trudnica i trudnica prekomjerne tjelesne težine (srednja razlika (s.r.) -1,74, $p = 0,02$).

Za prirast tjelesne težine statistički značajna razlika postojala je između pothranjenih trudnica i pretilih (s.r. 4,62, $p < 0,001$), trudnica normalne tjelesne težine i pretilih (s.r. 4,12, $p < 0,001$), trudnica prekomjerne tjelesne težine i pretilih (s.r. 3,44, $p < 0,001$).

Za broj poroda statistički značajne razlike postojale su između pothranjenih trudnica i trudnica prekomjerne tjelesne težine (s.r. -0,384, $p = 0,004$), pothranjenih i pretilih trudnica (s.r. -0,426, $p = 0,002$), trudnica normalne tjelesne težine i prekomjerne tjelesne težine (s.r. -0, 263, $p < 0,001$), te trudnica normalne tjelesne težine i pretilih (s.r. -0,304, $p < 0,001$).

Za koncentracije GUP-i natašte statistički značajne razlike postojale su između pothranjenih trudnica i trudnica prekomjerne tjelesne težine (s.r. -0,236, $p = 0,002$), pothranjenih trudnica i pretilih (s.r. -0,345, $p < 0,001$), trudnica normalne tjelesne težine i prekomjerne tjelesne težine (s.r. -0,168, $p < 0,001$) te trudnica normalne tjelesne težine i pretilih (s.r. -0,278, $p < 0,001$).

Za koncentracije GUP-i 2 sata od opterećenja statistički značajne razlike postojale su između pothranjenih trudnica i pretilih (s.r. -0,689, $p = 0,005$), trudnica normalne tjelesne težine i prekomjerne tjelesne težine (s.r. -0,280, $p = 0,008$), te trudnica normalne tjelesne težine i pretilih (s.r. -0,525, $p < 0,001$).

Udio ispitanica s opterećenom opstetričkom anamnezom razlikovao se značajno po kategorijama ITM ($X^2 = 19,174$; $p < 0,001$). Najveći udio trudnica s opterećenom opstetričkom anamnezom zabilježen je u trudnica prekomjerne tjelesne težine i pretilih.

Udio primipara također se značajno razlikovao po kategorijama ITM ($X^2 = 25,913$; $p < 0,001$), s najmanjim udjelom primipara u pretilih trudnica, a najvišim u skupini pothranjenih trudnica.

Analiza varijance pokazala je postojanje statistički značajne razlike u trajanju gestacije po kategorijama ITM ($F = 3,793$; $p = 0,01$). *Post-hoc Scheffeovim testom* dokazano je kako su trudnoće u pothranjenih trudnica ranije dovršavane u odnosu na trudnoće iz skupine trudnica normalne tjelesne težine i prekomjerne tjelesne težine (s.r. -0,390, $p = 0,01$); (s.r. -0,355, $p = 0,038$).

Tablica 14. Opći podaci novorođenčadi u odnosu na kategorije indeksa tjelesne mase

	Pothranjenost N = 92	Normalna tjelesna težina N = 1519	Prekomjerna tjelesna težina N = 523	Pretilost N = 271	p *
Porođajna težina (g) X (SD)	3272,1 ± 471	3533,7 ± 434	3607,5 ± 490	3680,3 ± 509	< **0,001**
Apgar 1. min. X (SD)	9,83 ± 0,75	9,87 ± 0,59	9,84 ± 0,62	9,76 ± 0,76	0,073
Apgar 5. min. X (SD)	9,92 ± 0,47	9,96 ± 0,24	9,95 ± 0,35	9,92 ± 0,44	0,126
Ponderalni indeks (g/cm^3) X (SD)	2,63 ± 0,25	2,69 ± 0,22	2,72 ± 0,23	2,78 ± 0,26	< **0,001**
Kongenitalne anomalije N (%)	1 (1,1)	15 (1,0)	6 (1,1)	1 (0,4)	0,717

X (SD) = aritmetička sredina (standardna devijacija), N (%) = broj (udio); * p vrijednosti dobivene na temelju analize varijance za kontinuirane varijable, Fisherovog egzaktnog testa za kategorijalne varijable

U tablici 14. prikazani su opći podaci novorođenčadi u odnosu na kategorije indeksa tjelesne mase. Postojale su statistički značajne razlike u porođajnoj težini djeteta ($F = 21,924$; $p < 0,001$). Porođajna težina djeteta je rasla porastom indeksa tjelesne mase trudnice. Najtežu djecu rađale su pretile trudnice. *Scheffeov post-hoc test* za porođajnu težinu djeteta pokazao je statistički značajne razlike u porođajnoj težini djece između pothranjenih trudnica i trudnica normalne tjelesne težine (s.r. -261,6, $p < 0,001$), pothranjenih trudnica i trudnica prekomjerne tjelesne težine (s.r. -335,4, $p < 0,001$), pothranjenih i pretilih trudnica (s.r. -408,3, $p < 0,001$), trudnica normalne tjelesne težine i prekomjerne tjelesne težine (s.r. -73,8, $p = 0,018$) te trudnica normalne tjelesne težine i pretilih trudnica (s.r. -146,7, $p < 0,001$).

Analiza varijance pokazala je da nema statistički značajnih razlika u Apgar zbroju u prvoj minuti ($F = 2,321$; $p = 0,073$) i u petoj minuti ($F = 1,909$; $p = 0,126$).

Postojala je statistički značajna razlika u ponderalnom indeksu novorođenčadi ($F = 13,659$; $p < 0,001$). *Scheffeov* post-hoc test za ponderalni indeks pokazao je u prosjeku viši ponderalni indeks novorođenčadi iz skupine trudnica s prekomjernom tjelesnom težinom u odnosu na

pothranjene trudnice (s.r. -0,092, $p = 0,006$), viši ponderalni indeks novorođenčadi pretilih trudnica u odnosu na skupinu pothranjenih (s.r. -0,143, $p < 0,001$), viši ponderalni indeks novorođenčadi pretilih trudnica u odnosu na trudnice normalne tjelesne težine (s.r. -0,081, $p < 0,001$), te viši ponderalni indeks novorođenčadi pretilih trudnica u odnosu na trudnice prekomjerne tjelesne težine (s.r. -0,051, $p = 0,033$).

Nije bilo statistički značajnih razlika u učestalosti kongenitalnih anomalija između skupina (Fisherov egzaktni test 1,257; p = 0,717).

Tablica 15. – Ishodi trudnoća s obzirom na kategorije indeksa tjelesne mase

	Pothranjenost N = 92	Normalna tjelesna težina N = 1519	Prekomjerna tjelesna težina N = 523	Pretilost N = 271	p *
Fetalna makrosomija N (%)	8 (8,7)	227 (14,9)	115 (22,0)	66 (24,4)	<**0,001**
LGA N (%)	8 (8,7)	264 (17,4)	128 (24,5)	76 (28,0)	<**0,001**
Način dovršenja trudnoće:					
Vaginalni porod N (%)	72 (78,3)	1271 (83,7)	431 (82,4)	187 (69,0)	
Carski rez N (%)	20 (21,7)	241 (15,9)	90 (17,2)	84 (31,0)	<**0,001**
Vakuum ekstrakcija N (%)	0 (0)	7 (0,5)	2 (0,4)	0 (0)	
Prijevremeni porod N (%)	6 (6,5)	21 (1,4)	5 (1,0)	2 (0,7)	**0,006**
SGA N (%)	10 (10,9)	30 (2,0)	14 (2,7)	4 (1,5)	<**0,001**
Kronična hipertenzija N (%)	0 (0)	3 (0,2)	5 (1,0)	8 (3,0)	<**0,001**
Gestacijska hipertenzija N (%)	2 (2,2)	38 (2,5)	34 (6,5)	51 (18,8)	<**0,001**
Preeklampsija N (%)	1 (1,1)	7 (0,5)	1 (0,2)	3 (1,1)	0,201

N (%) = broj (udio); * p vrijednosti dobivene na temelju X^2 ili Fisherovog egzaktnog testa za kategorijalne varijable

U tablici 15. prikazani su ishodi trudnoća s obzirom na kategorije indeksa tjelesne mase. Udio trudnoća koje su rezultirale fetalnom makrosomijom značajno se razlikovao po kategorijama ITM (X^2 = 28,119; p = 0,001). Udio fetalne makrosomije raste s porastom indeksa tjelesne mase, s najvišim udjelom od 24,4% u pretilih trudnica.

Statistički značajna razlika postojala je u učestalosti fetalne hipertrofije po kategorijama ITM-e ($X^2 = 31,551$; $p < 0,001$). Udio fetalne hipertrofije raste s porastom indeksa tjelesne mase, s najvišim udjelom od 28,0% u pretilih trudnica.

Pronađena je statistički značajna razlika u načinu dovršenja trudnoće s obzirom na kategorije ITM-e (Fisherov egzaktni test 33,322; $p < 0$,001). Udio carskih rezova bio je najviši u skupini pothranjenih i pretilih trudnica (21,7%; 31,0%), a najmanji u trudnica normalne tjelesne težine (15,9%).

Udio trudnoća koje su završile prijevremenim porodom značajno se razlikovao po skupinama (Fisherov egzaktni test 11,739; $p = 0,006$), s najvišim udjelom prijevremenog poroda u pothranjenih trudnica (6,5%).

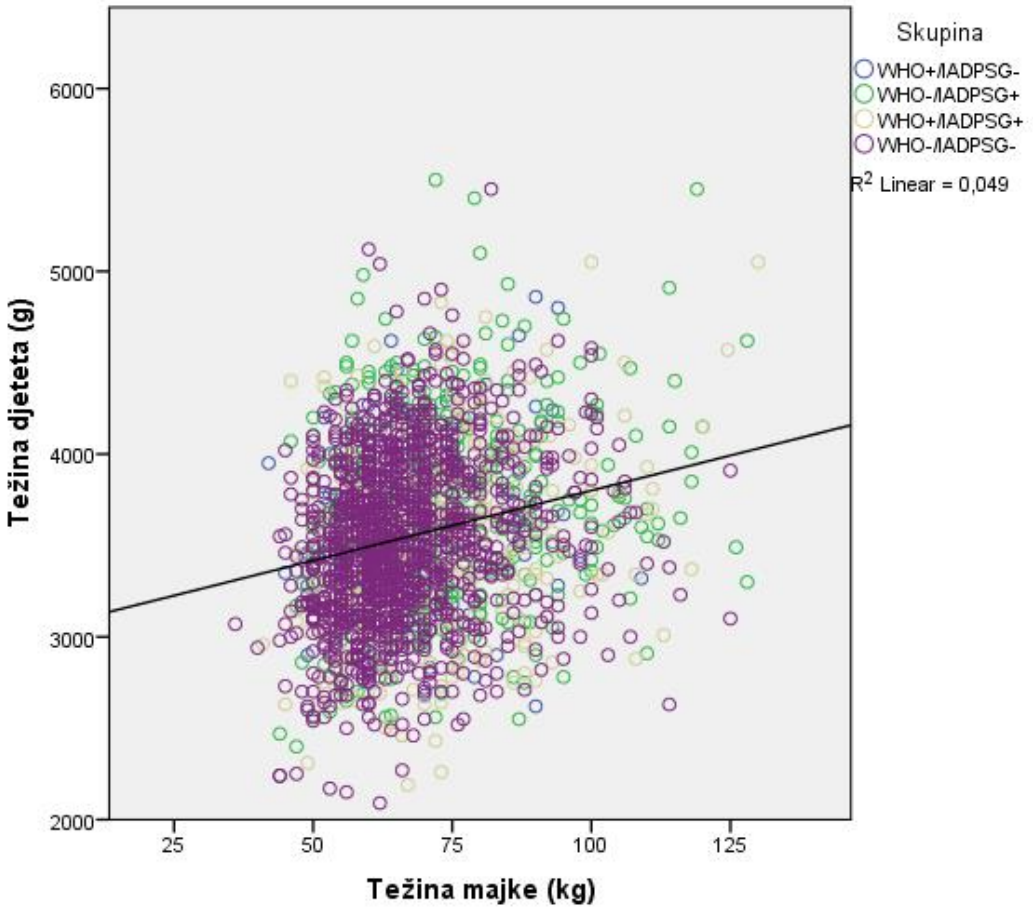
Zabilježena je statistički značajna razlika u fetalnoj hipotrofiji po kategorijama ITM-e (Fisherov egzaktni test 18,787; $p < 0,001$), s najvišim udjelom od 10,9% u skupini pothranjenih trudnica.

Postojale su statistički značajne razlike u učestalosti kronične hipertenzije po kategorijama ITM-e (Fisherov egzaktni test 19,741; $p < 0,001$). Udio trudnica s kroničnom hipertenzijom povećavao se porastom indeksa tjelesne mase, s najvišim udjelom u pretilih trudnica (3,0%).

Postojale su statistički značajne razlike u učestalosti gestacijske hipertenzije po kategorijama ITM-e (Fisherov egzaktni test 94,205; $p = 0,084$). Udio trudnica s gestacijskom hipertenzijom povećavao se porastom indeksa tjelesne mase s najvišim udjelom u pretilih trudnica (18,8%).

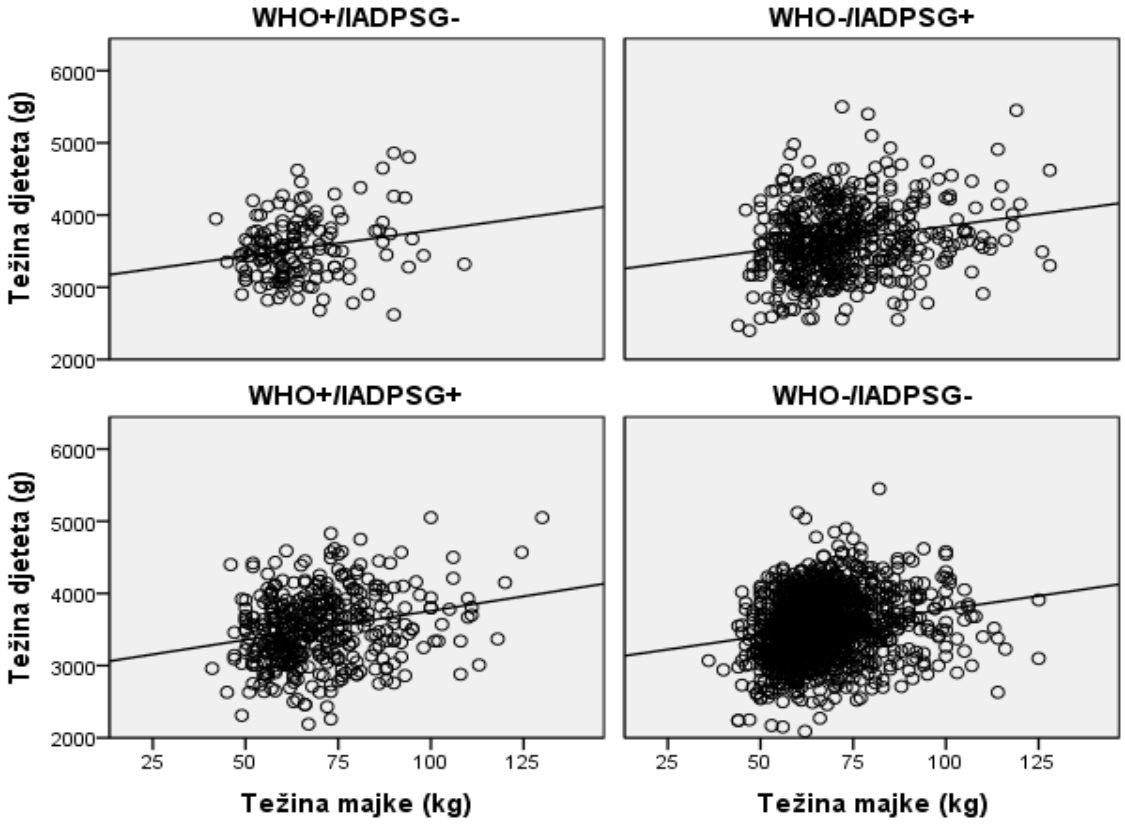
Nije postojala statistički značajna razlika u učestalosti preeklampsije (Fisherov egzaktni test 4,243; $p = 0,201$).

Grafikon 1. Odnos tjelesne težine majke na početku trudnoće i porođajne težine djeteta u ukupnom uzorku svih trudnica



U grafikonu 1. prikazana je povezanost tjelesne težine majke na početku trudnoće i porođajne težine djeteta. Pronađena je statistički značajna povezanost tjelesne težine majke i porođajne težine djeteta u ukupnom uzorku svih trudnica (Pearson, $r = 0,222$; $p < 0,001$).

Grafikon 2. Odnos tjelesne težine majke na početku trudnoće i porođajne težine djeteta po skupinama



U grafikonu 2. prikazana je povezanost tjelesne težine majke i porođajne težine djeteta po ispitivanim skupinama. Pronađena je:

- Statistički značajna povezanost tjelesne težine majke i porođajne težine djeteta u skupini WHO+/IADPSG- (Pearson, r = 0,200; p = 0,014)
- Statistički značajna povezanost tjelesne težine majke i porođajne težine djeteta u skupini WHO-/IADPSG+ (Pearson, r = 0,210; p < 0,001)
- Statistički značajna povezanost tjelesne težine majke i porođajne težine djeteta u skupini WHO+/IADPSG+ (Pearson, r = 0,241; p < 0,001)
- Statistički značajna povezanost tjelesne težine majke i porođajne težine djeteta u kontrolnoj skupini (Pearson, r = 0,200; p < 0,001).

U prospektivnom dijelu rada analizirane su dvije skupine trudnica. Prva skupina su trudnice s glikemijom natašte 5,1 do 6,9 mmol/L (GDM – IADPSG). Druga skupina su trudnice s normalnom tolerancijom glukoze tj. urednim oGTT-om (kontrolna skupina). Svaka skupina broji po 60 trudnica.

Tablica 16. Opći podaci trudnica s GDM-om i normalnom tolerancijom glukoze

	GDM - IADPSG 5,1 - 6,9 mmol/L N = 60	KONTROLA N = 60	p *
Dob trudnice (g)	31,5 (29 - 35)	31 (27,3 - 34)	0,474
ITM na početku trudnoće (kg/m^2)	26,5 (23,6 - 9,5)	22,3 (20,6 - 25,3)	< **0,001**
Prirast tjelesne težine u trudnoći (kg)	14 (10,3 - 16)	15 (12 - 18,8)	**0,028**
Tjelesna težina na kraju trudnoće (kg)	87 (76 - 95)	78,5 (71,3 - 85,8)	**0,013**
Broj poroda	1 (0 - 1)	0 (0 - 1)	**0,001**
GUP natašte (mmol/L)	5,3 (5,2 - 5,5)	4,5 (4,3 - 4,7)	< **0,001**
oGTT – GUP nakon 1 h (mmol/L)	9,5 (7,9 - 10,2)	6,7 (5,8 - 7,8)	< **0,001**
oGTT – GUP nakon 2 h (mmol/L)	7,3 (6,0 - 8,4)	5,9 (5,3 - 7,0)	< **0,001**
Trajanje gestacije (tjedni):			
38 N (%)	2 (3,3)	6 (10)	0,298
39 N (%)	8 (13,3)	10 (16,7)	
40 N (%)	50 (83,3)	44 (73,3)	
Primipara N (%)	23 (38,3)	43 (71,7)	< **0,001**
Opterećena opstetrička anamneza N (%)	16 (26,7)	17 (28,3)	0,838
ITM – pothranjenost (kg/m^2) N (%)	0 (0)	5 (8,3)	< **0,001**
ITM – normalna tjelesna težina (kg/m^2) N (%)	22 (36,7)	40 (66,7)	
ITM – prekomjerna tjelesna težina (kg/m^2) N (%)	26 (43,3)	11 (18,3)	
ITM – pretilost (kg/m^2) N (%)	12 (20,0)	4 (6,7)	

Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon), N (%) = broj (udio); * p vrijednosti dobivene na temelju Mann-Whitneyevog testa za kontinuirane varijable, na temelju X^2 ili Fisherovog egzaktnog testa za kategorijalne varijable

U tablici 16. prikazani su opći podaci trudnica s GDM-om i normalnom tolerancijom glukoze. Trudnice opterećene s GDM-om imale su statistički značajno viši ITM (Mann-Whitney U test, U = 816; p < 0,001), manji prirast tjelesne težine (U = 1396; p = 0,028), veću tjelesnu težinu na kraju trudnoće (U = 1326; p = 0,013), veći broj poroda (U = 1243,5; p = 0,001) te više vrijednosti GUP-i natašte, nakon 1 sata i nakon 2 sata od opterećenja (svi p < 0,001) u odnosu na kontrolnu skupinu.

Nije bilo statistički značajnih razlika u trajanju gestacije (Fisherov egzaktni test; p = 0,298).

Trudnice opterećene s GDM-om rjeđe su bile primipare (X^2 = 13,468; p < 0,001).

Nije bilo statistički značajne razlike u opterećenosti opstetričkom anamnezom (X^2 = 0,042; p = 0,838).

Postojala je statistički značajna razlika u kategorijama indeksa tjelesne mase (Fisherov egzaktni test 20,130; p<0,001). Značajan udio trudnica s GDM-om bio je prekomjerne tjelesne težine (43,3%) i pretio (20,0%) u odnosu na kontrolnu skupinu (18,3% i 6,7%).

Tablica 17. Opći podaci novorođenčadi iz trudnoća s GDM-om i normalnom tolerancijom glukoze

	GDM - IADPSG 5,1 - 6,9 mmol/L N = 60	KONTROLA N = 60	p *
Porođajna težina (g)	3720 (3403 - 3975)	3500 (3125 - 3778)	**0,004**
Apgar 1. min.			
8 N (%)	1 (1,7)	0 (0)	0,119
9 N (%)	3 (5,0)	0 (0)	
10 N (%)	56 (93,3)	60 (100)	
Apgar 5. min.			
9 N (%)	2 (3,3)	0 (0)	0,496
10 N (%)	58 (96,7)	60 (100)	
Ponderalni indeks (g/cm^3)	2,79 (2,59 - 2,91)	2,68 (2,48 - 2,82)	**0,024**
Kongenitalne anomalije N (%)	0 (0)	0 (0)	n/a

Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon), N (%) = broj (udio); n/a - nije primjenjivo (engl. *not applicable*); * p vrijednosti dobivene na temelju Mann-Whitneyevog testa za kontinuirane varijable, na temelju Fisherovog egzaktnog testa za kategorijalne varijable

U tablici 17. prikazani su opći podaci novorođenčadi iz trudnoća s GDM-om i normalnom tolerancijom glukoze. Novorođenčad čije su majke imale GDM imala su statistički značajno veću porođajnu težinu (Mann-Whitney U test, U = 1246; p = 0,004) u odnosu na novorođenčad majki s normalnom tolerancijom glukoze u trudnoći.

Distribucija vrijednosti Apgar zbroja nije se značajno razlikovala po skupinama niti u prvoj (Fisherov egzaktni test; p = 0,119) niti u petoj minuti (Fisherov egzaktni test; p = 0,496).

Novorođenčad majki s GDM-om imala su statistički značajno viši ponderalni indeks (Mann-Whitney U test, U = 1369,5; p = 0,024) u odnosu na novorođenčad majki s normalnom tolerancijom glukoze.

Nije bilo kongenitalnih anomalija ni u jednoj skupini.

Tablica 18. Ishodi trudnoća opterećenih s GDM-om i normalnom tolerancijom glukoze

	GDM - IADPSG 5,1 - 6,9 mmol/L N = 60	KONTROLA N = 60	p *
Dijabetička dijeta	DA	NE	
Fetalna makrosomija N (%)	14 (23,3)	5 (8,3)	**0,043**
LGA N (%)	11 (18,3)	3 (5,0)	**0,043**
Način dovršenja trudnoće:			
Vaginalni porod N (%)	49 (81,7)	57 (95,0)	**0,043**
Carski rez N (%)	11 (18,3)	3 (5,0)	
Vakuum ekstrakcija N (%)	0 (0)	0 (0)	
Prijevremeni porod N (%)	0 (0)	0 (0)	n/a
SGA N (%)	0 (0)	0 (0)	n/a
Kronična hipertenzija N (%)	0 (0)	0 (0)	n/a
Gestacijska hipertenzija N (%)	5 (8,3)	3 (5,0)	0,717
Preeklampsija N (%)	0 (0)	0 (0)	n/a

N (%) = broj (udio); n/a - nije primjenjivo (engl. *not applicable*); * p vrijednosti dobivene na temelju Fisherovog egzaktnog testa

U tablici 18. prikazani su ishodi trudnoća opterećenih s GDM-om i normalnom tolerancijom glukoze. Trudnice opterećene s GDM-om češće su rađale makrosomnu (Fisherov egzaktni test; p = 0,043) i hipertrofičnu djecu u odnosu na trudnice s normalnom tolerancijom glukoze (Fisherov egzaktni test; p = 0,043).

Trudnice iz skupine s GDM-om češće su rađale carskim rezom u odnosu na kontrolnu skupinu (Fisherov egzaktni test; p = 0,043).

Gestacijska hipertenzija bila je češća u trudnica s GDM-om u odnosu na kontrolu, a razlika nije bila statistički značajna (Fisherov egzaktni test; p = 0,717).

Nije bilo prijevremenih poroda, fetalne hipotrofije, kronične hipertenzije i preeklampsije ni u jednoj od ispitivanih skupina.

Tablica 19. Koncentracije C-peptida i glukoze u krvi majke i u umbilikalnoj krvi te inzulinska rezistencija majki i novorođenčadi u skupini s GDM-om i kontrolnoj skupini

	GDM - IADPSG 5,1 - 6,9 mmol/L N = 60	KONTROLA N = 60	p *
C-peptid majka (ng/ml)	5,60 (3,62 - 8,16)	5,07 (3,68 - 6,59)	0,249
C-peptid v. umbilicalis (ng/ml)	1,80 (1,32 - 2,30)	1,14 (0,90 - 1,54)	< **0,001**
GUK majka (mmol/L)	5,85 (4,60 - 7,28)	5,80 (4,93 - 7,15)	0,960
GUK v. umbilicalis (mmol/L)	4 (3,03 - 5,08)	4,10 (2,83 - 4,98)	0,883
IR majka	4,32 (3,00 - 6,60)	3,76 (2,81 - 5,28)	0,146
IR dijete	1,17 (0,93 - 1,74)	0,82 (0,60 - 1,05)	< **0,001**

Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon); * p vrijednosti dobivene na temelju Mann-Whitneyevog testa

U tablici 19. prikazane su koncentracije C-peptida i glukoze u krvi majke i u umbilikalnoj krvi te inzulinska rezistencija majki i novorođenčadi u skupini s GDM-om i kontrolnoj skupini.

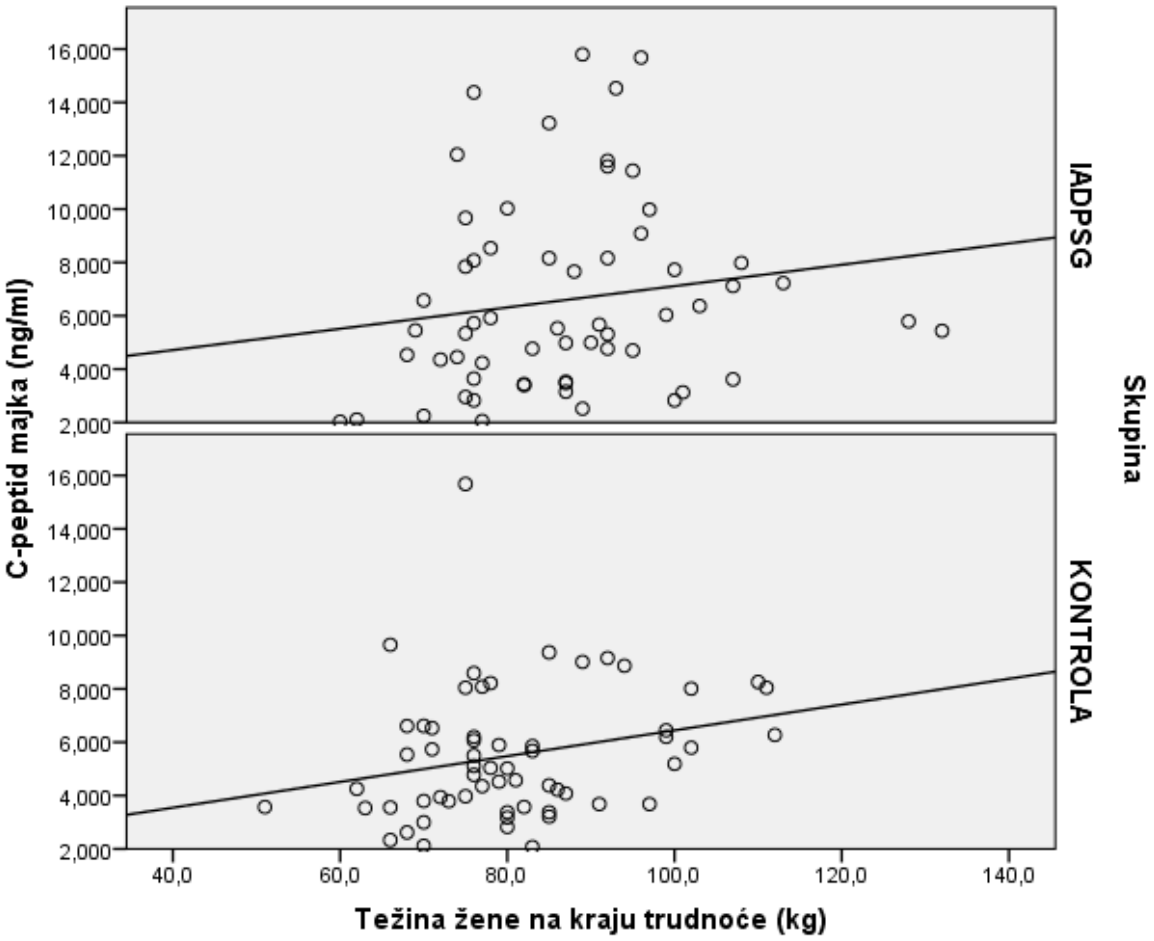
Medijan koncentracije C-peptida i glukoze u krvi majki iz skupine s GDM-om u prosjeku je bio veći u odnosu na kontrolnu skupinu, razlika nije bila statistički značajna (Mann-Whitney U test, U = 1580,5; p = 0,249; U = 1790,5; p = 0,960). Medijan koncentracije C-peptida u v. umbilicalis u prosjeku je bio veći u novorođenčadi čije su majke imale GDM u odnosu na novorođenčad zdravih trudnica, razlika je bila statistički značajna (U = 813,5; p < 0,001).

Nije nađena statistički značajna razlika u koncentracijama glukoze u umbilikalnoj krvi između dvije ispitivane skupine (U = 1772; p = 0,883).

Medijan inzulinske rezistencije u trudnica opterećenih s GDM-om u prosjeku je bio veći u odnosu na trudnice s normalnom tolerancijom glukoze, razlika nije bila statistički značajna (U = 1523; p = 0,146).

Medijan inzulinske rezistencije novorođenčadi čije su majke imale GDM bio je statistički značajno veći u odnosu na novorođenčad trudnica s normalnom tolerancijom glukoze (U = 842,5; p < 0,001).

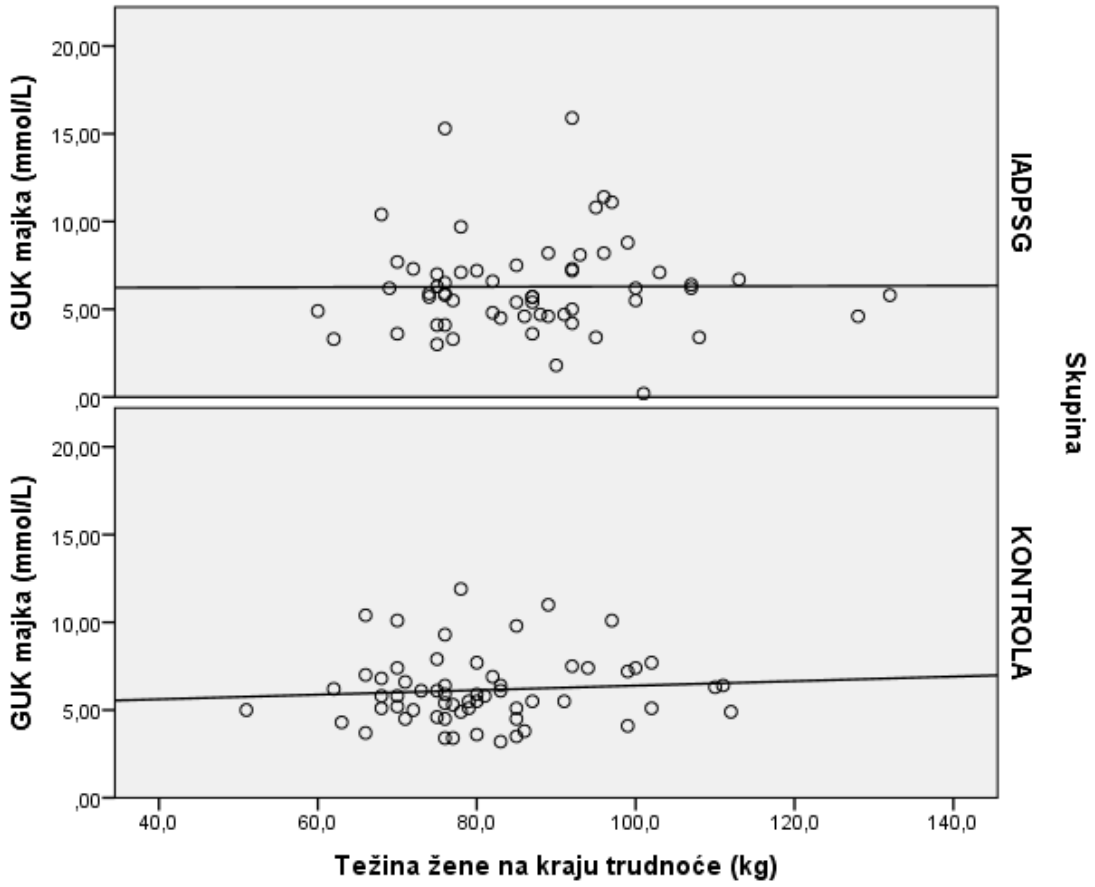
Grafikon 3. Povezanost koncentracije C-peptida i tjelesne težine majki na kraju trudnoće u skupini s GDM-om i u kontrolnoj skupini



U grafikonu 3. prikazane su koncentracije C-peptida s obzirom na tjelesnu težinu majki na kraju trudnoće. Uočena je:

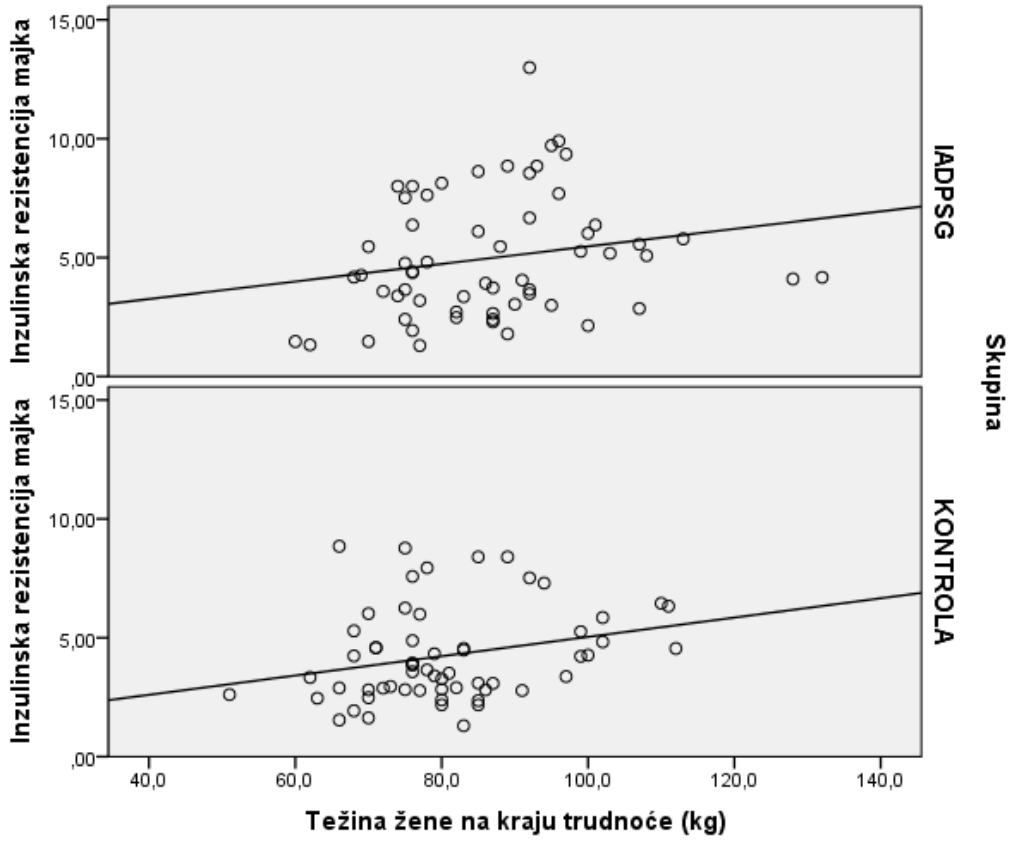
- Statistički značajna povezanost C-peptida i tjelesne težine u skupini trudnica s GDM-om (Spearman, rho = 0,258; p = 0,047)
- Nije pronađena statistički značajna povezanost C-peptida i tjelesne težine trudnica u kontrolnoj skupini (Spearman, rho = 0,250; p = 0,054).

Grafikon 4. Povezanost koncentracije glukoze s tjelesnom težinom majki na kraju trudnoće u skupini s GDM-om i u kontrolnoj skupini



U grafikonu 4. prikazane su koncentracije glukoze s obzirom na tjelesnu težinu majki na kraju trudnoće. Nije uočena statistički značajna povezanost između koncentracija glukoze i tjelesne težine u skupini trudnica s GDM-om (Spearman, rho = 0,08; p = 0,543) kao ni u kontrolnoj skupini (Spearman, rho = 0,078; p = 0,556).

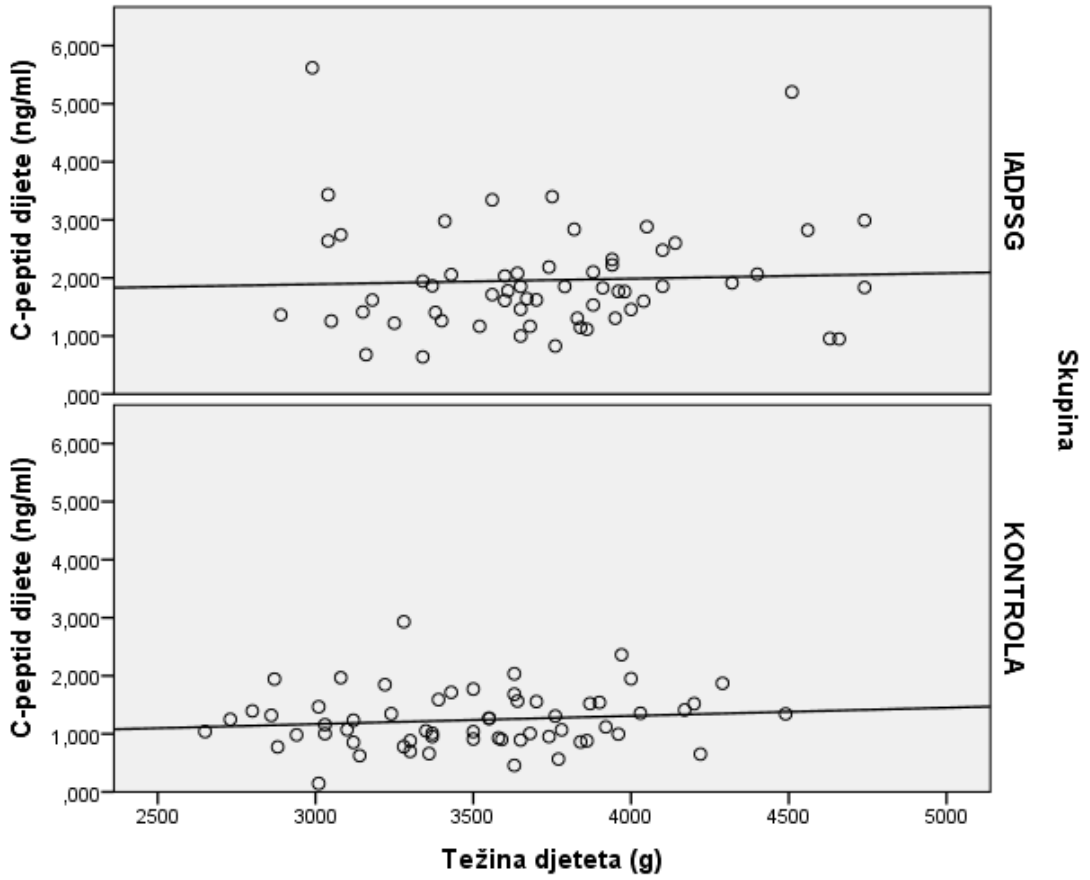
Grafikon 5. Povezanost inzulinske rezistencije s tjelesnom težinom majki na kraju trudnoće u skupini s GDM-om i u kontrolnoj skupini



U grafikonu 5. prikazana je povezanost inzulinske rezistencije s tjelesnom težinom majki na kraju trudnoće. Uočena je:

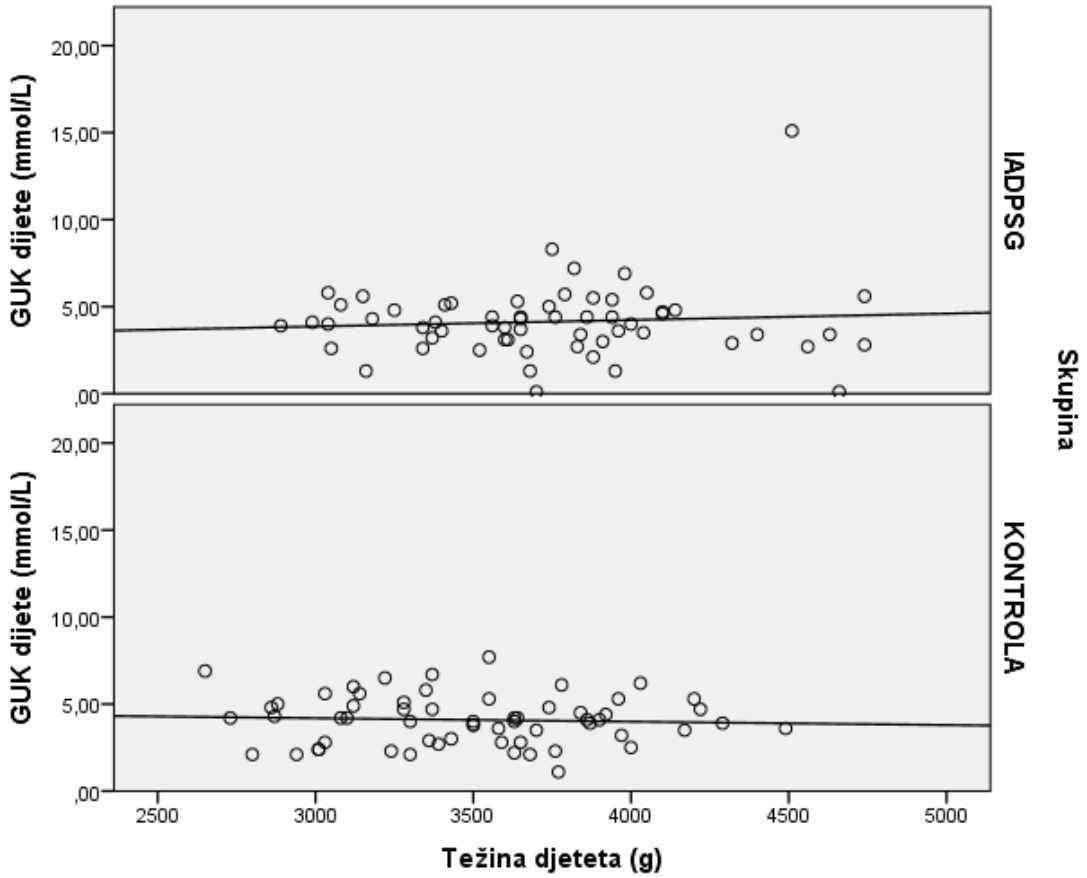
- Statistički značajna povezanost inzulinske rezistencije i tjelesne težine u skupini trudnica s GDM-om (Spearman, rho = 0,280; p = 0,03)
- Nije pronađena statistički značajna povezanost inzulinske rezistencije i tjelesne težine u kontrolnoj skupini trudnica (Spearman, rho = 0,240; p = 0,064).

Grafikon 6. Povezanost koncentracije C-peptida iz umbilikalne krvi s porođajnom težinom novorođenčadi iz trudnoća s GDM-om i s normalnom tolerancijom glukoze



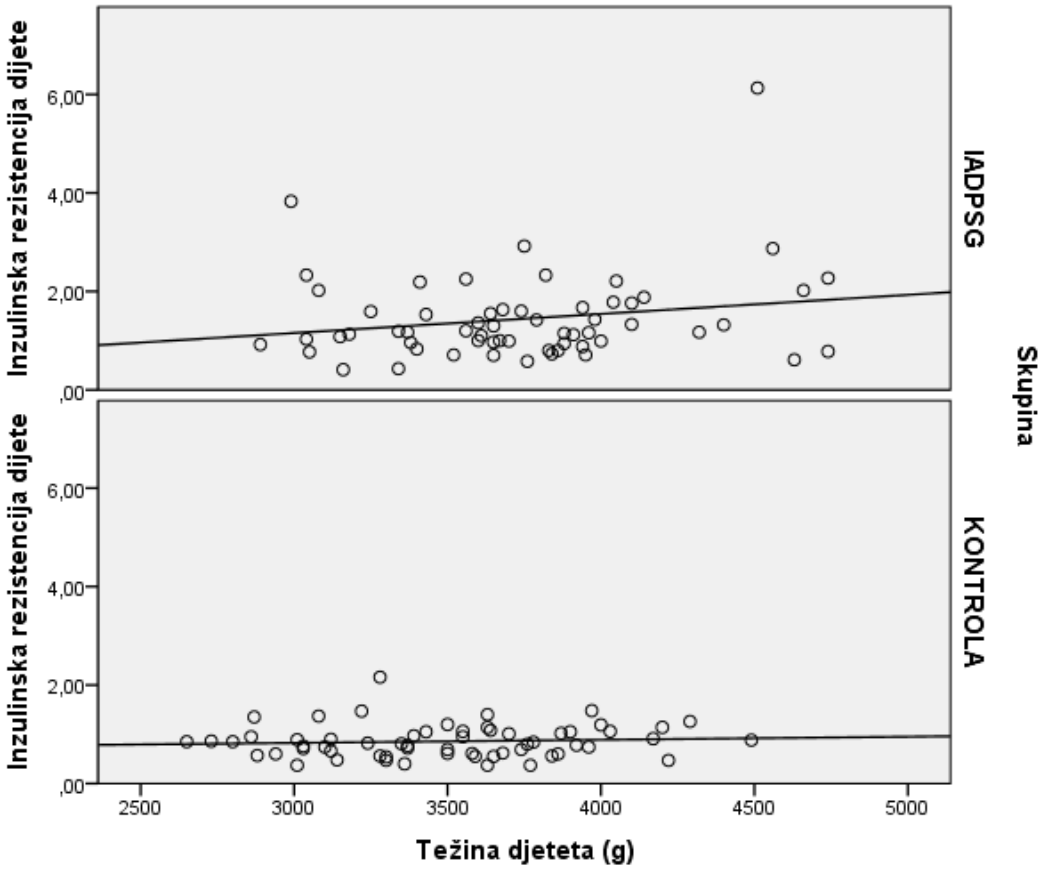
U grafikonu 6. prikazana je povezanost koncentracije C-peptida i porođajne težine novorođenčadi iz trudnoća s GDM-om i normalnom tolerancijom glukoze. Nije uočena statistički značajna povezanost između koncentracija C-peptida iz umbilikalne krvi i porođajne težine novorođenčadi iz trudnoća opterećenih GDM-om (Spearman, rho = 0,107; p = 0,417) i trudnoća s normalnom tolerancijom glukoze (Spearman, rho = 0,123; p = 0,350).

Grafikon 7. Povezanost koncentracije glukoze iz umbilikalne krvi i porođajne težine novorođenčadi iz trudnoća s GDM-om i s normalnom tolerancijom glukoze



U grafikonu 7. prikazna je povezanost koncentracije glukoze iz umbilikalne krvi i porođajne težine novorođenčadi iz trudnoća s GDM-om i normalnom tolerancijom glukoze. Nije uočena statistički značajna povezanost između koncentracija glukoze iz umbilikalne krvi i porođajne težine novorođenčadi iz trudnoća opterećenih GDM-om (Spearman, rho = - 0,006; p = 0,965) i urednih trudnoća (Spearman, rho = - 0,069; p = 0,601).

Grafikon 8. Povezanost inzulinske rezistencije s porođajnom težinom novorođenčadi iz trudnoća s GDM-om i s normalnom tolerancijom glukoze



U grafikonu 8. prikazana je povezanost inzulinske rezistencije s porođajnom težinom novorođenčadi iz trudnoća s GDM-om i s normalnom tolerancijom glukoze. Nije uočena statistički značajna povezanost između inzulinske rezistencije i porođajne težine novorođenčadi iz trudnoća opterećenih GDM-om (Spearman, rho = 0,149; p = 0,257) i trudnoća s normalnom tolerancijom glukoze (Spearman, rho = 0,121; p = 0,358).

Tablica 20. Opći podaci trudnica s GDM-om prema IADPSG kriterijima – retrospektivno i prospektivno

	WHO-/IADPSG+ N = 521	GDM - IADPSG 5,1 - 6,9 mmol/L N = 60	p *
Dijabetička dijeta	NE	DA	
Dob trudnice (g) X (SD)	31,47 ± 4,83	31,52 ± 4,59	0,939
Indeks tjelesne mase (ITM) (kg/m^2) X (SD)	25,46 ± 5,33	26,99 ± 4,70	**0,033**
Prirast tjelesne težine u trudnoći (kg) X (SD)	14,55 ± 5,92	13,30 ± 5,15	0,118
Tjelesna težina na kraju trudnoće (kg) X (SD)	86,65 ± 14,89	86,95 ± 14,25	0,881
Broj poroda X (SD)	0,86 ± 1,06	0,90 ± 0,90	0,758
GUP natašte (mmol/L) X (SD)	5,36 ± 0,28	5,38 ± 0,29	0,633
oGTT – GUP nakon 2 h (mmol/L) X (SD)	6,27 ± 1,03	7,22 ± 1,70	< **0,001**
Trajanje gestacije (tjedni) X (SD)	39,69 ± 1,00	39,80 ± 0,48	0,391
Primipara N (%)	235 (45,1)	23 (38,3)	0,317
Opterećena opstetrička anamneza N (%)	118 (22,6)	16 (26,7)	0,484
ITM – pothranjenost (kg/m^2) N (%)	16 (3,1)	0 (0)	**0,023**
ITM – normalna tjelesna težina (kg/m^2) N (%)	276 (53,0)	22 (36,7)	
ITM – prekomjerna tjelesna težina (kg/m^2) N (%)	141 (27,1)	26 (43,3)	
ITM – pretilost (kg/m^2) N (%)	88 (16,9)	12 (20,0)	

X (SD) = aritmetička sredina (standardna devijacija), N (%) = broj (udio); * p vrijednosti dobivene na temelju t-testa za kontinuirane varijable, na temelju X^2 ili Fisherovog egzaktnog testa za kategorijalne varijable

U tablici 20. prikazani su opći podaci trudnica s GDM-om po IADPSG kriterijima iz retrospektivnog i prospektivnog dijela istraživanja. Postojala je statistički značajna razlika između skupina u prosječnim vrijednostima indeksa tjelesne mase (t-test, $t = -2{,}136$; $p = 0{,}033$), s višim prosječnim vrijednostima zabilježenima u skupini liječenih trudnica s GDM-om.

Vrijednosti GUP-a nakon dva sata u oGTT-u bile su statistički značajno više u skupini liječenih trudnica s GDM-om, razlika je bila statistički značajna ($t = -4{,}226$; $p < 0{,}001$).

Distribucija indeksa tjelesne mase bila je statistički značajno različita (Fisherov egzaktni test 9,176; $p = 0{,}023$), s višim udjelom prekomjerno teških i pretilih u skupini liječenih trudnica s GDM-om.

U ostalim ispitivanim parametrima nije bilo statistički značajnih razlika.

Tablica 21. Opći podaci novorođenčadi po skupinama trudnica s GDM-om prema IADPSG kriterijima – retrospektivno i prospektivno

	WHO-/IADPSG+ N = 521	GDM - IADPSG 5,1 - 6,9 mmol/L N = 60	p *
Dijabetička dijeta	NE	DA	
Porođajna težina (g) X (SD)	3657,5 ± 493	3740,2 ± 455	0,216
Apgar 1. min. X (SD)	9,84 ± 0,59	9,92 ± 0,33	0,318
Apgar 5. min. X (SD)	9,94 ± 0,32	9,97 ± 0,18	0,596
Ponderalni indeks (g/cm^3) X (SD)	2,73 ± 0,24	2,77 ± 0,22	0,198
Kongenitalne anomalije N (%)	5 (1,0)	0 (0)	n/a

X (SD) = aritmetička sredina (standardna devijacija), N (%) = broj (udio); n/a - nije primjenjivo (engl. *not applicable*); * p vrijednosti dobivene na temelju t-testa za kontinuirane varijable, na temelju X^2 ili Fisherovog egzaktnog testa za kategorijalne varijable

U tablici 21. prikazani su opći podaci novorođenčadi po skupinama trudnica s GDM-om s obzirom na liječenje dijabetičkom dijetom. Nisu zabilježene statistički značajne razlike u općim podacima novorođenčadi između dvije ispitivane skupine trudnica s GDM-om.

Novorođenčad liječenih trudnica u prosjeku su bila teža, većeg ponderalnog indeksa, razlika nije bila statistički značajna (t-test, t = -1,240; p = 0,216; t = -1,289; p = 0,198).

Nije zabilježena statistički značajna razlika u Apgar zbroju u 1. i 5. minuti (t = -1,000; p = 0,318; t = -0,530; p = 0,596).

Nije zabilježen ni jedan slučaj kongenitalnih anomalija u djece iz skupine liječenih trudnica s GDM-om.

Tablica 22. Ishodi trudnoća s GDM-om prema IADPSG kriterijima – retrospektivno i prospektivno

	WHO-/IADPSG+ N = 521	GDM - IADPSG 5,1 - 6,9 mmol/L N=60	p *
Dijabetička dijeta	NE	DA	
Fetalna makrosomija N (%)	121 (23,2)	14 (23,3)	0,985
LGA N (%)	131 (25,1)	11 (18,3)	0,245
Način dovršenja trudnoće:			
Vaginalni porod N (%)	415 (79,7)	49 (81,7)	0,891
Carski rez N (%)	104 (20,0)	11 (18,3)	
Vakuum ekstrakcija N (%)	2 (0,4)	0 (0)	
Prijevremeni porod N (%)	8 (1,5)	0 (0)	n/a
SGA N (%)	7 (1,3)	0 (0)	n/a
Kronična hipertenzija N (%)	3 (0,6)	0 (0)	n/a
Gestacijska hipertenzija N (%)	31 (6,0)	5 (8,3)	0,468
Preeklampsija N (%)	2 (0,4)	0 (0)	n/a

N (%) = broj (udio); n/a - nije primjenjivo (engl. *not applicable*); * p vrijednosti dobivene na temelju X^2 ili Fisherovog egzaktnog testa za kategorijalne varijable

U tablici 22. prikazani su ishodi trudnoća s GDM-om s obzirom na liječenje dijabetičkom dijetom. Nisu zabilježene statistički značajne razlike u ishodima trudnoća.

Udio fetalne makrosomije između dvije skupine trudnica bio je podjednak (23,2% i 23,3%), bez statistički značajne razlike ($X^2 = 0,00$; $p = 0,985$). Udio hipertrofične djece bio je veći u skupini neliječenih trudnica s GDM-om u odnosu na liječene trudnice s GDM-om (25,1% i 18,3%), razlika nije bila statistički značajna ($X^2 = 1,351$; $p = 0,245$). Neliječene trudnice s GDM-om češće su rađale carskim rezom u odnosu na liječene trudnice s GDM-om, razlika nije bila statistički značajna (20,0% i 18,3%, Fisherov egzaktni test; $p = 0,891$).

Udio trudnica s gestacijskom hipertenzijom bio je veći u skupini liječenih trudnica s GDM-om u odnosu na neliječene trudnice s GDM-om (8,3% i 6,0%), razlika nije bila tatistički značajna ($X^2 = 0,526$; $p = 0,468$). U skupini liječenih trudnica s GDM-om nije bilo prijevremenih poroda, fetalne hipotrofije, kronične hipertenzije ni preeklampsije.

Tablica 23. Opći podaci trudnica s GDM-om prema WHO kriterijima (retrospektivno) i IADPSG kriterijima (prospektivno)

	WHO+/IADPSG- N = 150	GDM - IADPSG 5,1 - 6,9 mmol/L N = 60	p *
Dijabetička dijeta	DA	DA	
Dob trudnice (g) X (SD)	31,81 ± 5,09	31,52 ± 4,59	0,689
Indeks tjelesne mase (ITM) (kg/m^2) X (SD)	23,43 ± 4,31	26,99 ± 4,70	< **0,001**
Prirast tjelesne težine (kg) X (SD)	14,99 ± 4,69	13,30 ± 5,15	**0,030**
Tjelesna težina na kraju trudnoće (kg) X (SD)	79,69 ± 12,94	86,95 ± 14,25	**0,001**
Broj poroda X (SD)	0,67 ± 0,92	0,90 ± 0,90	0,094
GUP natašte (mmol/L) X (SD)	4,52 ± 0,33	5,38 ± 0,29	< **0,001**
oGTT – GUP nakon 2 h (mmol/L) X (SD)	8,01 ± 0,20	7,22 ± 1,70	**0,001**
Trajanje gestacije (tjedni) X (SD)	39,67 ± 0,96	39,80 ± 0,48	0,331
Primipara N (%)	88 (58,7)	23 (38,3)	**0,009**
Opterećena opstetrička anamneza N (%)	37 (24,7)	16 (26,7)	0,861
ITM – pothranjenost (kg/m^2) N (%)	8 (5,3)	0 (0)	< **0,001**
ITM – normalna tjelesna težina (kg/m^2) N (%)	96 (64,0)	22 (36,7)	
ITM – prekomjerna tjelesna težina (kg/m^2) N (%)	33 (22,0)	26 (43,3)	
ITM – pretilost (kg/m^2) N (%)	13 (8,7)	12 (20,0)	

X (SD) = aritmetička sredina (standardna devijacija), N (%) = broj (udio); * p vrijednosti dobivene na temelju t-testa za kontinuirane varijable, na temelju X^2 ili Fisherovog egzaktnog testa za kategorijalne varijable

U tablici 23. prikazani su opći podaci trudnica s GDM-om prema WHO i IADPSG kriterijima. Postojala je statistički značajna razlika u prosječnim vrijednostima ITM-e (t-test, $t = 5,072$; $p < 0,001$), s većim vrijednostima zabilježenima u skupini trudnica s GDM-om prema IADPSG kriterijima.

Trudnice s GDM-om prema WHO kriterijima imale su statistički značajno veći prirast tjelesne težine ($t = -2,203$; $p = 0,030$).

Trudnice s GDM-om prema IADPSG kriterijima imale su statistički značajno veću tjelesnu težinu na kraju trudnoće ($t = 3,423$; $p = 0,001$).

Vrijednosti GUP-i natašte bile su značajno veće u skupini trudnica s GDM-om prema IADPSG kriterijima ($t = 18,650$; $p < 0,001$), dok su vrijednosti GUP-i u oGTT-u dva sata nakon opterećenja bile statistički značajno veće u skupini trudnica s GDM-om prema WHO kriterijima ($t = -3,635$; $p = 0,001$).

Udio primipara statistički značajno je bio veći u skupini trudnica s GDM-om prema WHO kriterijima ($X^2 = 7,111$; $p = 0,009$).

Distribucija indeksa tjelesne mase bila je statistički značajno različita (Fisherov egzaktni test 19,975; $p < 0,001$), s većim udjelom prekomjerno teških i pretilih u skupini trudnica s GDM-om po IADPSG kriterijima.

U ostalim ispitivanim parametrima nije bilo statistički značajnih razlika.

Tablica 24. Opći podaci novorođenčadi iz trudnoća s GDM-om prema WHO (retrospektivno) i IADPSG kriterijima (prospektivno)

	WHO+/IADPSG- N = 150	GDM - IADPSG 5,1-6,9 mmol/L N = 60	p *
Dijabetička dijeta	DA	DA	
Porođajna težina (g) X (SD)	3537,3 ± 429	3740,2 ± 455	**0,004**
Apgar 1. min. X (SD)	9,77 ± 0,83	9,92 ± 0,33	0,177
Apgar 5. min. X (SD)	9,92 ± 0,32	9,97 ± 0,18	0,286
Ponderalni indeks (g/cm^3) X (SD)	2,70 ± 0,21	2,77 ± 0,22	0,051
Kongenitalne anomalije N (%)	1 (0,7)	0 (0)	n/a

X (SD) = aritmetička sredina (standardna devijacija), N (%) = broj (udio); n/a - nije primjenjivo (engl. *not applicable*); * p vrijednosti dobivene na temelju t-testa za kontinuirane varijable, na temelju X^2 ili Fisherovog egzaktnog testa za kategorijalne varijable

U tablici 24. prikazani su opći podaci novorođenčadi iz trudnoća s GDM-om prema WHO (retrospektivno) i IADPSG kriterijima (prospektivno).

Trudnice s GDM-om prema IADPSG kriterijima u prosjeku su rađale težu djecu ($t = -2,964$; $p = 0,004$).

Nije postojala statistički značajna razlika u Apgar zbroju u 1. ($t = -1,354$; $p = 0,177$) i 5. minuti ($t = -1,068$; $p = 0,286$) niti u ponderalnom indeksu ($t = -1,973$; $p = 0,051$).

Nije bilo kongenitalnih anomalija u novorođenčadi trudnica s GDM-om prema IADPSG kriterijima.

Tablica 25. Ishodi trudnoća s GDM-om prema WHO (retrospektivno) i IADPSG kriterijima (prospektivno)

	WHO+/IADPSG- N = 150	GDM - IADPSG 5,1 - 6,9 mmol/L N = 60	p *
Dijabetička dijeta	DA	DA	
Fetalna makrosomija N (%)	21 (14,0)	14 (23,3)	0,150
LGA N (%)	28 (18,7)	11 (18,3)	0,956
Način dovršenja trudnoće:			
Vaginalni porod N (%)	113 (75,3)	49 (81,7)	0,617
Carski rez N (%)	36 (24,0)	11 (18,3)	
Vakuum ekstrakcija N (%)	1 (0,7)	0 (0)	
Prijevremeni porod N (%)	0 (0)	0 (0)	n/a
SGA N (%)	1 (0,7)	0 (0)	n/a
Kronična hipertenzija N (%)	3 (2,0)	0 (0)	n/a
Gestacijska hipertenzija N (%)	4 (2,7)	5 (8,3)	0,067
Preeklampsija N (%)	2 (1,3)	0 (0)	n/a

N (%) = broj (udio); n/a - nije primjenjivo (engl. *not applicable*); * p vrijednosti dobivene na temelju X^2 ili Fisherovog egzaktnog testa za kategorijalne varijable

U tablici 25. prikazan je ishod trudnoća s GDM-om prema WHO (retrospektivno) i IADPSG kriterijima (prospektivno).

Udio fetalne makrosomije bio je veći u trudnica s GDM-om prema IADPSG kriterijima (23,3%) u odnosu na drugu skupinu trudnica (14,0%), ali razlika nije bila statistički značajna ($X^2 = 2,058$; $p = 0,150$).

Udio fetalne hipertrofije bio je podjednak (18,7% i 18,3%, $X^2 = 0,003$; $p = 0,956$).

Veći udio gestacijske hipertenzije zabilježen je u trudnica s GDM-om prema IADPSG kriterijima, razlika nije bila statistički značajna (Fisherov egzaktni test, $p = 0,067$).

Nije bilo prijevremenih poroda, fetalne hipotrofije, kronične hipertenzije, preeklampsije u skupini trudnica s GDM-om prema IADPSG kriterijima.

6. RASPRAVA

Prošlo je više od 50 godina kako su definirani prvi oGTT kriteriji za dijagnozu gestacijskoga dijabetesa. U tom periodu definirani su brojni kriteriji. Nedostatak dosadašnjih kriterija je što ne predviđaju rizik nepovoljnog ishoda trudnoća. Dugi niz godina dovodilo se u pitanje liječenje „blagih" oblika GDM-a. Studija HAPO pokazala je kako su i niže vrijednosti maternalne glikemije od vrijednosti definiranih za manifestni dijabetes povezane s nepovoljnim ishodima trudnoća. Definiranjem novih IADPSG kriterija, temeljenih upravo na rezultatima HAPO studije, određene su nove i niže granice intervencije u gestacijskom dijabetesu. Zbog sniženih graničnih vrijednosti glukoze natašte i uvođenja vrijednosti nakon 60 minuta od opterećenja, IADPSG dijagnostičkim kriterijima otkriveno je više trudnoća s hiperglikemijskim poremećajem koje su ranije vođene kao uredne, a imale su nepovoljan tijek i ishod. Za očekivati je da će se u navedenim trudnoćama odgovarajućom intervencijom bitno reducirati, ne samo stopa nepovoljnih ishoda, nego i stopa dugoročnih posljedica koje gestacijski dijabetes može ostaviti na majku i potomstvo.

Jedan od ciljeva naše studije bio je prepoznati skupinu trudnica čije su trudnoće vođene kao uredne, a imale su GDM po IADPSG kriterijima, te ispitati ishode trudnoća u odnosu na liječenu skupinu po od ranije poznatim kriterijima za gestacijski dijabetes i skupinu trudnica s urednom tolerancijim glukoze po svim kriterijima. Prema nama dostupnim informacijama ovo je prva studija u Republici Hrvatskoj koja je usporedila kriterije Svjetske zdravstvene organizacije iz 1999. godine i IADPSG kriterije u dijagnostici gestacijskoga dijabetesa melitusa.

U retrospektivnom dijelu istraživanja, od ukupno 2405 ispitanica, dijagnoza gestacijskoga dijabetesa prema kriterijima WHO-a postavljena je u 6,2% trudnica, prema IADPSG kriterijima u 21,7%, prema oba kriterija u 16,8% trudnica. Ukoliko usporedimo skupine u kojima je dijagnosticiran GDM samo po kriterijima WHO-a ili IADPSG-a, vidljivo je kako je pojavnost GDM-a za 3,5 puta veća po IADPSG kriterijima. Ako navedenim skupinama pribrojimo skupinu s preklapajućim kriterijima (WHO+/IADPSG+), ukupna pojavnost GDM-a po kriterijima WHO-a iznosila je 23%, a prema IADPSG kriterijima 38,5%. Primjenom IADPSG kriterija otkriveno je dodatnih 15,5% trudnica s gestacijskim dijabetesom. Ovakvi rezultati su očekivani s obzirom da IADPSG kriteriji definiraju niže granične vrijednosti koncentracije glukoze natašte.

Rezultati drugih studija također su pokazali veću pojavnost GDM-a prema IADPSG kriterijima u odnosu na WHO kriterije (26, 119). U studiji koju su proveli Jenum i suradnici u Norveškoj pojavnost gestacijskoga dijabetesa prema WHO i IADSPG kriterijima bila je 13,0% i 31,5% (27). Arora i suradnici su na uzorku od 5100 ispitanica našli pojavnost gestacijskoga dijabetesa prema IADPSG kriterijima 34,9%, a prema WHO kriterijima 9 % (25). Veće ili manje razlike u pojavnosti GDM-a s obzirom na dva navedena kriterija vjerojatno su posljedica demografskih i socioekonomskih razlika ispitivane populacije trudnica. Osim toga, sve većoj pojavnosti GDM-a pridonosi i činjenica kako je sve više žena reproduktivne dobi prekomjerne tjelesne težine i pretilo. To se posebno odnosi na razvijene zemlje gdje se stopa prekomjerno teških i pretilih žena reproduktivne dobi procjenjuje na oko 60% (120). Navedeno dijelom objašnjava i naše rezultate glede pojavnosti gestacijskoga dijabetesa prema IADPSG i WHO kriterijima ako znamo da je udio prekomjerno teških i pretilih trudnica u skupini 1 i 2 iznosio ukupno 30,7% i 44,0%.

Već je ranije spomenuto kako su prekomjerna tjelesna težina i pretilost samo neki od rizičnih čimbenika razvoja gestacijskoga dijabetesa. Jasna je povezanost prekomjerne tjelesne težine s porastom inzulinske rezistencije, gestacijskim dijabetesom, dijabetesom tipa 2, kardiovaskularnim bolestima i metaboličkim sindromom (121). Prema izvješću Svjetske zdravstvene organizacije pojavnost pretilosti u trudnoći se kreće od 1,8% do 25,3%, što povećava rizik nepovoljnih maternalnih i fetalnih ishoda trudnoća (122).

Masno tkivo je potentni endokrinološki organ koji lučenjem različitih čimbenika bitno utječe na djelovanje inzulina i razvoj inzulinske rezistencije (123). Trudnice prekomjerne tjelesne težine i pretile već prije trudnoće imaju određeni stupanj inzulinske rezistencije koja se u trudnoći još više pogoršava djelovanjem hormona specifičnih za trudnoću. Chu i suradnici u svojoj metaanalizi pokazali su kako rizik nastanka GDM-a raste s porastom indeksa tjelesne mase. Taj rizik je 2,14 puta veći u trudnica prekomjerne tjelesne težine, 3,56 puta je veći kod pretilih trudnica i 8,56 puta je veći kod teških oblika pretilosti u odnosu na trudnice normalne tjelesne težine (38).

Analizirajući opće podatke trudnica po skupinama vidljivo je da su trudnice koje su po WHO kriterijima imale normalnu toleranciju glukoze, a po IADPSG kriterijima gestacijski dijabetes (skupina 2) imale neke od rizičnih čimbenika za razvoj gestacijskoga dijabetesa. Navedene trudnice u prosjeku su bile starije od 30 godina, najteže na početku trudnoće tj. imale su najviši prosječni indeks tjelesne mase, najviše prosječne koncentracije glukoze

natašte, udio višerodilja bio je najveći u navedenoj skupini trudnica. Kada smo kategorije indeksa tjelesne mase podjelili po skupinama trudnica s GDM-om i kontrolnoj skupini, vidjeli smo da je udio trudnica prekomjerne tjelesne težine i pretilih trudnica (27,1% i 16,9%) bio statistički značajno viši u skupini trudnica s poremećenom tolerancijom glukoze koje nisu bile liječene (skupina 2), u odnosu na kontrolnu skupinu i skupinu liječenih trudnica (skupina 1). Dakle, retrospektivnom primjenom IADPSG kriterija na trudnice koje su po WHO kriterijima imale normalnu toleranciju glukoze, otkrili smo trudnice koje u trudnoću ulaze s povišenim indeksom tjelesne mase. Do sličnih nalaza došli su i drugi autori (124, 125). Harreiter i suradnici pokazali su da su trudnice s ranom dijagnozom gestacijskoga dijabetesa prema IADPSG kriterijima imale najviši indeks tjelesne mase prije trudnoće (35,2 ± 5,3) (126). Laffira i suradnici pokazali su u svom retrospektivnom istraživanju da je prosječni indeks tjelesne mase na početku trudnoće (30,7 (8,2)) bio najviši u skupini trudnica s GDM-om prema IADPSG kriterijima (127).

Analizirajući ishode trudnoća između ispitivanih skupina trudnica vidljivo je kako su trudnice iz skupine kojima je retrospektivno dijagnosticiran gestacijski dijabetes (skupina 2) imale lošije ishode u odnosu na liječene trudnice i trudnice s normalnom tolerancijom glukoze. Navedene trudnice u prosjeku su rađale najtežu djecu (3657 ± 493) s najvišim ponderalnim indeksom (2,73 ± 0,24). Stopa fetalne makrosmije (23,2%) i hipertrofične djece (25,1%) bila je najviša u navedenoj skupini. Stopa carskih rezova bila je statistički značajno viša u odnosu na trudnice s normalnom tolerancijom glukoze (20,0% i 13,8%). Spomenuta skupina trudnica u prosjeku imala je najviše koncentracije glukoze natašte.

Crowther i suradnici u svojoj studiji izvještavaju o učincima liječenja gestacijskoga dijabetesa na ishode trudnoća. Slično rezultatima naše studije, pokazali su da je stopa hipertrofične i makrosomne djece (22% i 21%) bila značajno viša u skupini trudnica s neliječenim gestacijskim dijabetesom u odnosu na liječenu skupinu trudnica. Trudnice s neliječenim gestacijskim dijabetesom u prosjeku su rađale težu novorođenčad (61).

Rezultati Landona i suradnika pokazali su da liječenje „blagih“ oblika gestacijskoga dijabetesa definiranog po Carpenter-Coustanovim kriterijima iz 1998. godine, ali uz glikemiju natašte manju od 5,3 mmol/L, smanjuje stopu nekih predefiniranih nepovoljnih ishoda trudnoća, iako nije bilo razlike u primarnom kompozitnom ishodu (62).

O’Sullivan i suradnici (26) u svojoj studiji na 5500 trudnica izvještavaju o lošijim perinatalnim ishodima trudnica kojima je postavljena dijagnoza GDM-a prema IADPSG

kriterijima, a koje su po WHO kriterijima imale normalnu toleranciju glukoze. Slično kao u našem radu nije bilo statistički značajne razlike u stopi kongenitalnih anomalija i hipotrofične djece. Stopa fetalne makrosomije (23,9%) i hipertrofične djece (22,6%) bila je podjednaka stopi u našem istraživanju. Oni su našli značajno višu stopu gestacijske hipertenzije (13,8%) i preeklampsije (6,3%) u skupini s neliječenim gestacijskim dijabetesom po IADPSG kriterijima u odnosu na trudnice s normalnom tolerancijom glukoze. Veći udio hipertenzivnih poremećaja koje su našli O'Sullivan i suradnici u odnosu na našu studiju vjerojatno su posljedica većeg prosječnog indeksa tjelesne mase (30,1 ± 6,4), dobi trudnica (32,9 ± 5,3) kao i činjenice da je gotovo 17% ispitanica bilo neeuropskog podrijetla. Udio trudnoća dovršenih carskim rezom bio je značajno viši nego u našem istraživanju (37,2%). Manju stopu carskog reza u našem radu (20,0%) za razliku od O'Sullivana možemo objasniti i manjom stopom hipertenzivnih poremećaja i prijevremenog poroda. Naime, poznato je kako dijagnoza gestacijskoga dijabetesa povećava rizik dovršenja trudnoće carskim rezom. Ukoliko su trudnoće s gestacijskim dijabetesom komplicirane još hipertenzivnim poremećajima, rizik dovršenja trudnoće carskim rezom postaje još veći (128).

Kada smo prospektivno uspoređivali ishode trudnoća, našli smo kako su trudnice s gestacijskim dijabetesom po IADPSG kriterijima imale statistički značajno lošije ishode trudnoća u odnosu na trudnice s normalnom tolerancijom glukoze. U trudnica opterećenih s GDM-om, trudnoće su češće dovršavane carskim rezom (18,3%), zabilježena je visoka stopa fetalne makrosomije (23,3%) i fetalne hipertrofije (18,3%). Trudnice opterećene s GDM-om u prosjeku su rađale težu novorođenčad, višeg ponderalnog indeksa. Trudnice opterećene gestacijskim dijabetesom u prosjeku su bile teže prije trudnoće. Udio prekomjerno teških i pretilih trudnica prije trudnoće bio je 66,3% za razliku od trudnica s normalnom tolerancijom glukoze gdje je taj udio bio više od 2 puta manji (25%). Trudnice s GDM-om imale su u oGTT-u značajno više koncentracije glukoze natašte i nakon opterećenja. Prosječne vrijednosti inzulinske rezistencije bile su više u trudnica s gestacijskim dijabetesom u odnosu na trudnice s normalnom tolerancijom glukoze. Našli smo statistički značajnu povezanost između koncentracije C-peptida u krvi majke i inzulinske rezistencije majke s tjelesnom težinom na kraju trudnoće (rho = 0,258, p = 0,047; rho = 0,280, p = 0,03). Novorođenčad majki s gestacijskim dijabetesom imala su u prosjeku statistički značajno višu inzulinsku rezistenciju u odnosu na novorođenčad majki s normalnom tolerancijom glukoze u trudnoći. Slično kao i u retrospektivnom dijelu istraživanja, i ovdje smo IADPSG kriterijima identificirali rizičnu skupinu trudnica s lošijim ishodima trudnoća u odnosu na trudnice s

normalnom tolerancijom glukoze. Ovakve ishode trudnoća opterećenih gestacijskim dijabetesom možemo objasniti značajnim udjelom trudnica koje su i prije trudnoće bile pretile, te posljedičnom poremećenom tolerancijom glukoze u trudnoći.

Analizom podataka iz HAPO studije pokazano je kako porastom indeksa tjelesne mase raste stopa nepovoljnih ishoda trudnoće. Stopa carskog reza, fetalne hipertrofije i preeklampsije bila je statistički značajno viša kod pretilih trudnica u odnosu na trudnice normalne tjelesne težine. Koncentracije C-peptida iz umbilikalne krvi > 90. centile zabilježene su kod novorođenčadi pretilih majki (129). Ako se pretilosti, kao rizičnom čimbeniku, pridoda još i određeni stupanj poremećene tolerancije glukoze, stopa nepovoljnih ishoda trudnoća postaje još veća (130).

Pod utjecajem inzulina i inzulinske rezistencije, u trudnica s GDM-om i u pretilih trudnica dolazi do povišenja koncentracije slobodnih lipida i aminokiselina koji mogu pridonijeti hiperinzulinemiji, povećanom fetalnom rastu i debljini (131, 132).

Catalno i suradnici uspoređivali su udio masnog tkiva u novorođenčadi iz trudnoća opterećenih s gestacijskim dijabetesom i trudnoća s normalnom tolerancijom glukoze. Pokazali su kako je udio masnog tkiva oko 20% veći u novorođenčadi iz trudnoća opterećenih gestacijskim dijabetesom. Vrijednosti maternalne glikemije natašte tijekom oGTT-a pokazale su se najjačim čimbenikom koji snažno korelira s udjelom fetalnog masnog tkiva (133).

Usporedbom većine ishoda trudnoća s GDM-om prema WHO kriterijima iz retrospektivnog dijela istraživanja (skupina 1) i trudnica s GDM-om prema IADPSG kriterijima (prospektivno) nismo zabilježili statistički značajno bolje ili lošije ishode u odnosu na dva navedena kriterija, ako znamo da su obje skupine trudnica tretirane dijabetičkom dijetom. Trudnice s GDM-om po IADPSG kriterijima imale su prije trudnoće višu tjelesnu težinu, udio prekomjerno teških i pretilih trudnica bio je dvostruko veći u navedenoj skupini, a imale su i prosječno veće koncentracije glukoze natašte, razlike su bile statistički značajne. Udio trudnoća dovršenih carskim rezom bio je nešto veći u trudnica s GDM-om prema WHO kriterijima u odnosu na trudnice s GDM-om po IADPSG kriterijima (24,0% i 18,3%, $p = 0,617$) što možemo objasniti i većom stopom kronične hipertenzije i preeklampsije u WHO skupini trudnica. Udio hipertrofične djece bio je podjednak, dok su trudnice iz IADPSG skupine imale veću stopu makrosomije (23,3%), no bez statistički značajne razlike. Trudnice iz IADPSG skupine rađale su u prosjeku težu djecu ($p = 0,004$).

Veću prosječnu porođajnu težinu kao i makrosomiju u skupini IADPSG-a možemo objasniti većim udjelom pretilih trudnica te višim koncentracijama glukoze natašte.

Kada smo s obzirom na intervenciju usporedili tijek i ishode trudnoća opterećenih s gestacijskim dijabetesom po IADPSG kriterijima (skupina 2 retrospektivno i IADPSG skupina prospektivno), očekivali smo povoljnije ishode u trudnica koje su bile tretirane dijabetičkom dijetom. Neki od ishoda bili su povoljniji, kao što su manja stopa carskog reza i fetalne hipertrofije. Udio fetalne makrosomije bio je podjednak, trudnice tretirane dijabetičkom dijetom u prosjeku su rađale težu djecu. Međutim, razlike u ishodima nisu bile statistički značajne. U pojašnjenju ovakvih rezultata treba uzeti u obzir i neravnomjernu brojčanu usporedbu između dvije skupine koja je utjecala na snagu statističkog testa te posljedično i na statističku značajnost. Po našem mišljenju, rezultate ovakvih ishoda najvećim dijelom možemo objasniti činjenicom da su trudnice s gestacijskim dijabetesom po IADPSG kriterijima pretile i da vjerojatno kao takve već i prije trudnoće imaju određeni stupanj poremećene tolerancije glukoze. Stoga, intervencija u smislu dijabetičke dijete u trudnoći kod takvih trudnica vjerojatno nije dovoljna ili je prekasna da bi očekivali povoljnije ishode.

Do sada su objavljeni brojni radovi koji povezuju nepovoljne ishode trudnoća s povišenim (> 25 kg/m^2) ili sniženim (< 18,5 kg/m^2) indeksom tjelesne mase prije trudnoće. Navedeni nepovoljni ishodi uključuju veću stopu hipertenzivnih poremećaja u trudnoći, makrosomije, hipertrofične i hipotrofične djece, prijevremnih poroda, carskih rezova, otežanog poroda, mrtvorođenosti i drugih (134,135).

Osim prekomjerne tjelesne težine i pretilosti kao bitnih čimbenika u razvoju hiperglikemijskih poremećaja u trudnoći, moramo ukazati i na važnost prirasta tjelesne težine u trudnoći te njihovog združenog učinka na lošiji ishod trudnoća (136). Li i suradnici u svojoj studiji pokazali su da trudnice s povišenim indeksom tjelesne mase prije trudnoće i prekomjernim prirastom tjelesne težine u trudnoći imaju 2,2 - 5,9 puta veći rizik za hipertenzivne poremećaje u trudnoći, fetalnu hipertrofiju i dovršenje trudnoće carskim rezom u odnosu na trudnice koje su prije trudnoće bile normalne tjelesne težine i koje su u trudnoći imale normalan prirast tjelesne težine (137).

S obzirom na sve veći problem pretilosti i prekomjernog prirasta tjelesne težine u trudnoći, Američki institut za medicinu (US Institute of Medicine – IOM) definirao je granice prirasta tjelesne težine s obzirom na indeks tjelesne mase (138). Međutim, unatoč

preporukama o prirastu tjelesne težine u trudnoći, veliki broj trudnica i dalje pokazuje trend prekomjernog prirasta tjelesne težine u trudnoći (139, 140).

Analizom naših rezultata vidljivo je da su trudnice većeg indeksa tjelesne mase na početku trudnoće imale manji prirast tjelesne težine u trudnoći, uz statistički značajnu razliku ($p < 0,001$). Navedeno možemo objasniti činjenicom kako se svim trudnicama povišenog indeksa tjelesne mase (> 25 kg/m^2), bez obzira na dijagnozu GDM-a, daju upute o prehrani, tjelesnoj aktivnosti i svim drugim mjerama kojima bi se spriječio pretjerani prirast tjelesne težine u trudnoći. To je vjerojatno i jedan od razloga manjeg prirasta tjelesne težine trudnica kojima je retrogradno dijagnosticiran GDM (skupina 2), ako znamo da je udio prekomjerno teških i pretilih trudnica u navedenoj skupini bio viši od 40%. Međutim, ako gledamo prosječne vrijednosti prirasta tjelesne težine u odnosu na kategorije indeksa tjelesne mase, vidljivo je da je prirast tjelesne težine daleko iznad vrijednosti koje je definirao Američki institut za medicinu. To znači da se trudnice nisu pridržavale mjera dijabetičke dijete ili upute medicinskog osoblja nisu bile dovoljno jasne i precizne. De Jersey i suradnici su u prospektivnoj studiji na 1059 trudnica pokazali kako je 47% trudnica sumnjičavo glede preporuka o prirastu tjelesne težine u trudnoći. Osim toga, 62% trudnica izjasnilo se kako nisu bile upućene o prirastu tjelesne težine u trudnoći (141).

Stopa pretilih trudnica prati stopu pretilosti u općoj populaciji. Kanagalingam i suradnici izvještavaju o dvostrukom povećanju pretilosti u Škotskoj u periodu od 12 godina (porast od 9,4% na 18,9%) (142). Ispitivanjem provedenim u Republici Hrvatskoj 2003. godine uočeno je da je petina do četvrtina žena u Hrvatskoj pretilo (143). U ovom uzorku čak je svaka treća (33%) trudnica bila prekomjerne tjelesne težine ili pretila. Moguće je kako se radi i o porastu prevalencije debljine u Hrvatskoj od 2003. godine, no sigurno ima učinak i činjenjica da je uzorak iz Kliničkog centra gdje je veća vjerojatnost da će se pratiti trudnice s nekim od rizika ugroženosti trudnoće. Porastom indeksa tjelesne mase bilježi se kontinuirani porast koncentracije glukoze natašte kao i dvosatne vrijednosti koncentracije glukoze u oGTT-u. Rizik pretilih trudnica za gestacijski dijabetes je 3,5 puta veći u odnosu na trudnice normalne tjelesne težine (38). U našem istraživanju pokazali smo kako u trudnica s gestacijskim dijabetesom postoji statistički značajna povezanost inzulinske rezistencije i tjelesne težine na kraju trudnoće ($rho = 0,280$; $p = 0,03$).

Rezultatima naše studije pokazali smo kako trudnice prekomjerne tjelesne težine ili pretile imaju lošije ishode trudnoća. Udio makrosomne (24,4%) i hipertrofične djece (28%) u

pretilih trudnica bio je statistički značajno veći u odnosu na trudnice normalne tjelesne težine (14,9% i 17,4%). Pretile trudnice rađale su u prosjeku najtežu djecu, najvećeg ponderalnog indeksa. Stopa carskog reza bila je gotovo dvostruko viša u pretilih trudnica (31%) u odnosu na trudnice normalne tjelesne težine (15,9%). Pothranjene trudnice rađale su češće hipotrofičnu djecu te su imale najvišu stopu prijevremenog poroda (6,5%).

Rezultati našeg istraživanja slični su rezultatima drugih autora. Gaudet i suradnici u svojoj metaanalizi potvrdili su povezanost između debljine majke i pretjeranog fetalnog rasta. Našli su povišeni rizik rađanja hipertrofične i makrosomne novorođenčadi u pretilih trudnica (144). Sebire i suradnici izvještavaju o gotovo dvostruko većem riziku za dovršenje trudnoća carskim rezom kod pretilih trudnica u odnosu na trudnice normalne tjelesne težine (145). Chu i suradnici u svojoj metaanalizi pokazuju kako je rizik dovršenja trudnoća carskim rezom tri puta veći kod pretilih trudnica u odnosu na trudnice normalne tjelesne težine (146). Han i suradnici u metaanalizi izvještavaju o povišenom relativnom riziku prijevremenog poroda (RR 1,29) i rađanja hipotrofične djece (RR 1,64) u pothranjenih majki u odnosu na majke normalne tjelesne težine (147).

Porođajna težina linearno raste s višim indeksa tjelesne mase prije trudnoće kao i s prirastom tjelesne težine u trudnoći (148, 149). Vohr i suradnici pokazali su kako povišen indeks tjelesne mase prije trudnoće i prirast tjelesne težine u trudnoći pozitvno koreliraju s makrosomijom, ali i s neonatalnom debljinom bez obzira na opterećenost trudnoće gestacijskim dijabetesom (150). Naši rezultati također su pokazali statistički značajnu pozitivnu povezanost tjelesne težine majke na početku trudnoće i porođajne težine novorođenčadi u ukupnom uzorku ispitanica (r = 0,222) te u pojedinim ispitivanim skupinama (r = 200; r = 210; r = 241; r = 200). Black i suradnici pokazali su kako stopa hipertrofične djece raste s porastom indeksa tjelesne mase s najvišim udjelom u pretilih trudnica. Pronašli su kako je udio hipertrofične djece u pretilih trudnica koje nisu imale GDM 12,7%, dok je kod onih s neliječenim GDM-om taj udio 22,3% (151).

I analiza podataka iz HAPO studije pokazala je da je debljina majke, nezavisno o stupnju tolerancije glukoze, rizični čimbenik za nepovoljne ishode trudnoća usporediv s porastom glikemije. Najnepovoljniji ishodi bili su u žena s jednim i drugim poremećajem (130). Intervencija u smislu promjene životnog stila u tih trudnica ne daje poboljšanje. To se tumači metaboličkim poremećajem u sklopu metaboličkog sindroma kojeg u trudnoći nije moguće korigirati i nameće se potreba ranije intervencije (152). Pokušana je intervencija metforminom, no bez značajnih rezultata (153).

Zaključno, treba istaknuti kako se uvođenjem IADPSG kriterija u dijagnostici gestacijskoga dijabetesa nesumnjivo otkriva jedna nova, rizična skupina trudnica čije su trudnoće opterećene nepovoljnim ishodima. Poremećena tolerancija glukoze kod pretilih žena reproduktivne dobi dovodi u pitanje učinkovitost intervencije u trudnoći i poboljšanje ishoda trudnoća. IADPSG dijagnostički kriteriji su nam još više istaknuli i rasvjetlili prekoncepcijski problem pretilosti, te nas usmjeravaju na prevenciju i liječenje pretilosti puno ranije. Takvim pristupom možemo očekivati povoljnije ishode trudnoća, manju stopu dugoročnih i štetnih posljedica koje hiperglikemijski poremećaji mogu ostaviti na majku i potomstvo.

7. ZAKLJUČCI

- IADPSG dijagnostičkim kriterijima raste pojavnost gestacijskoga dijabetesa. U našoj studiji pojavnost GDM-a prema IADPSG kriterijima bila je 3,5 puta veća u odnosu na WHO kriterije.

- IADPSG kriterijima otkrivamo dodatnu skupinu trudnica s rizičnim čimbenicima nastanka gestacijskoga dijabetesa, osobito trudnice s povišenim indeksom tjelesne mase prije trudnoće.

- Niže koncentracije glukoze u plazmi, od onih definiranih za dijabetes u trudnoći, povezane su s lošijim ishodima trudnoća.

- Trudnice s povišenim indeksom tjelesne mase prije trudnoće imaju statistički značajno lošije ishode trudnoća u odnosu na trudnice normalne tjelesne težine.

- S obzirom na visoku stopu pretilih žena reproduktivne dobi, trebalo bi puno ranije od planirane trudnoće uvesti određene preventivne i terapijske mjere, a što bi u konačnici rezultiralo manjom stopom hiperglikemijskih poremećaja u trudnoći i boljim ishodima trudnoća.

8. SAŽETAK

Gestacijski dijabetes melitus najčešći je metabolički poremećaj u trudnoći. Trudnoće komplicirane gestacijskim dijabetesom imaju lošije ishode u odnosu na trudnoće s normalnom tolerancijom glukoze. Žene koje su bolovale od GDM-a i njihova djeca imaju kasnije u životu povišeni rizik razvoja dijabetesa melitusa, arterijske hipertenzije, dislipidemije, pretilosti i metaboličkog sindroma. Ciljevi studije bili su odrediti pojavnost GDM-a prema IADPSG kriterijima, usporediti ishode trudnoća opterećenih s GDM-om s obzirom na WHO (1999.) i IADPSG dijagnostičke kriterije te odrediti stupanj inzulinske rezistencije u skupini trudnica s GDM-om prema IADPSG kriterijima i njihovoj novorođenčadi.

ISPITANICE I METODE: Istraživanje je podijeljeno u retrospektivni i prospektivni dio te je provedeno u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb. U retrospektivnom dijelu obuhvaćeno je 2 405 trudnica koje su rodile u razdoblju od 2009. do 2010. godine. Na temelju rezultata oGTT-a trudnice su podijeljene u 4 skupine: prva skupina trudnica s GDM-om po WHO kriterijima; druga skupina trudnica s normalnom tolerancijom glukoze prema WHO kriterijima, a koje su prema IADPSG kriterijima imale GDM; treća skupina trudnica s GDM-om po WHO i IADPSG kriterijima (preklapajuća skupina) i četvrta skupina trudnica s normalnom tolerancijom glukoze prema oba kriterija. Prospektivni dio istraživanja proveden je tijekom 2011. godine na uzorku od 120 trudnica. Prva skupina od 60 trudnica s koncentracijom glukoze natašte 5,1 - 6,9 mmol/L (GDM) i druga skupina od 60 trudnica s normalnom tolerancijom glukoze. Analizirani su opći podaci trudnica i novorođenčadi te primarni ishodi trudnoća (fetalna makrosomija i hipertrofija, trudnoće dovršene carskim rezom) i sekundarni ishodi trudnoća (hipertenzivni poremećaji u trudnoći, fetalna hipotrofija i prijevremeni porod). U prospektivnom dijelu analizirane su koncentracije glukoze i C-peptida iz krvi majke i umbilikalne krvi te je određena inzulinska rezistencija.

REZULTATI: Utvrdili smo statistički značajno veću pojavnost GDM-a prema IADPSG kriterijima u odnosu na WHO kriterije (6,2% vs. 21,7%; $X^2 = 361$; $p < 0,001$). Trudnice s hiperglikemijskim poremećajem u trudnoći imale su lošije ishode trudnoća u odnosu na trudnice s normalnom tolerancijom glukoze. Zabilježene su statistički značajne razlike u demografskim podacima trudnica po ispitivanim skupinama. Ukupni udio prekomjerno teških i pretilih trudnica bio je najviši u skupini trudnica koje su imale GDM po IADPSG kriterijima (44%) (skupina 2). Navedene trudnice imale su statistički značajno višu stopu fetalne

makrosomije (23,2%), hipertrofične djece (25,1%), rađale su u prosjeku najtežu djecu, najvišeg ponderalnog indeksa. Stopa carskih rezova je u navedenoj skupini trudnica bila statistički značajno viša u odnosu na trudnice s normalnom tolerancijom glukoze (20,0% vs. 13,8%, $p < 0,001$). Trudnice s GDM-om iz prospektivnog dijela istraživanja, a koje su liječene dijabetičkom dijetom, češće su rađale makrosomnu i hipertrofičnu djecu, trudnoće su češće dovršavane carskim rezom. Razlike su u odnosu na skupinu trudnica s normalnom tolerancijom glukoze bile statistički značajne ($p = 0,043$). Inzulinska rezistencija novorođenčadi majki s gestacijskim dijabetesom značajno je bila viša u odnosu na novorođenčad majki s normalnom tolerancijom glukoze ($p < 0,001$). Porastom indeksa tjelesne mase raste stopa nepovoljnih ishoda trudnoća. Udio kronične hipertenzije (3%), gestacijske hipertenzije (18,8%), carskog reza (31%), fetalne makrosomije (24,4%) i fetalne hipertrofije (28%) bio je najviši u pretilih trudnica u odnosu na trudnice normalne tjelesne težine ($p < 0,001$). Udio hipotrofične djece (10,9%) i prijevremenog poroda (6,5%) bio je najviši u pothranjenih trudnica. Nađena je statistički značajna pozitivna korelacija između tjelesne težine trudnica na početku trudnoće i novorođenačke težine.

ZAKLJUČAK: Zbog snižene granične vrijednosti koncentracije glukoze natašte, IADPSG kriterijima otkrivamo veći broj trudnica s hiperglikemijskim poremećajem u trudnoći. U trudnica koje po WHO kriterijima imaju normalnu toleranciju glukoze, a po IADPSG kriterijima imaju GDM, zabilježeni su lošiji ishodi trudnoća. Niže vrijednosti glikemije, od one definirane za dijabetes u trudnoći, povezane su s nepovoljnim ishodima trudnoća. Hiperglikemijski poremećaji u trudnoći usko su vezani uz problem pretilosti. Pretile žene bi trebalo educirati i liječiti znatno prije trudnoće i na taj način umanjiti rizik nepovoljnih ishoda trudnoća. Važan naglasak trebao bi biti na mjerama prevencije pretilosti.

Ključne riječi: GDM, WHO kriteriji, IADPSG kriteriji, ishodi trudnoća

9. SUMMARY

COMPARISON BETWEEN WORLD HEALTH ORGANIZATION CRITERIA AND HAPO STUDY CRITERIA IN THE DIAGNOSIS OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

Mato Pavić, 2016

Gestational diabetes mellitus is the most common metabolic disorder in pregnancy. Pregnancies with gestational diabetes have worse outcomes compared to pregnancies with normal glucose tolerance. The objectives of the study were to determine the incidence of GDM according to the IADPSG criteria, to compare the outcomes of pregnancies with GDM based on the WHO (1999) and IADPSG diagnostic criteria and to determine the degree of insulin resistance in a group of pregnant women with GDM according to the IADPSG criteria and their newborns.

PATIENTS AND METHODS: The study is divided into retrospective and prospective part. A retrospective part included 2 405 pregnant women who delivered in the Department of Obstetrics and Gynecology Clinical Hospital Centre Zagreb in the period from 2009 to 2010. Based on the results of the oGTT pregnant women were divided into four groups: the first group of pregnant women with gestational diabetes according to the WHO criteria; the second group of pregnant women with normal glucose tolerance according to the WHO criteria, but according to the IADPSG criteria with gestational diabetes; the third group of pregnant women with overlapping results and the fourth group of pregnant women with normal glucose tolerance according to the both criteria. A prospective part of the study analyzed 120 pregnant women divided according to the results of oGTT in the two groups. The first group included 60 pregnant women with GDM according to the IADPSG criteria (fasting plasma glucose 5,1 - 6,9 mmol/L) and the second group included 60 pregnant women with normal glucose tolerance. We analyzed demographic data of pregnant women and their newborns, primary outcomes (LGA, macrosomia, cesarean section) and secondary outcomes (hypertensive disordes, preterm delivery, SGA). Prospectively we analyzed concentration of plasma glucose and C-peptide in maternal and umbilical blood samples.

RESULTS: We found significantly higher prevalence of GDM according to the IADPSG criteria compared to the WHO criteria (6.2% vs. 21.7%; $X^2 = 361$; $p < 0.001$). Pregnant women with hyperglycemic disorders in pregnancy had worse pregnancy outcomes compared

to pregnant women with normal glucose tolerance. The overall proportion of overweight and obese pregnant women was the highest in the group of untreated pregnant women with GDM according to the IADPSG criteria (44%) (group 2). In this group we found significantly higer rate of fetal macrosomia (23,2%) and LGA (25,1%). The rate of caesarean section was significantly higher in comparison to healthy controls (20.0% vs. 13.8%, $p < 0,001$). Prospectively, in a group of pregnant women with GDM according to the IADPSG criteria, who were treated, we found higher rate of macrosomia, LGA and cesarean section. The differencies were statistically significant ($p = 0,043$). The newborns of diabetic pregnant women had higher insulin resistance compared to the newborns of pregnant women with normal glucose tolerance ($p < 0,001$). Increased body mass index is associated with adverse pregnancy outcomes. The rate of chronic hypertension (3%), gestational hypertension (18,8%), cesarean section (31%), fetal macrosomia (24,4%) and LGA (28%) was significantly higher in obese pregnant women compared tonpregnant women with normal body weight ($p < 0,001$). The rate of preterm delivery (6,5%) and SGA (10,9%) was higher in underweight pregnant women.

CONCLUSION: IADPSG diagnostic criteria for GDM reveals more women with hyperglycemic disorders in pregnancy. A group of pregnant women who were normoglycemic according to the WHO criteria, but according to the IADPSG were diagnosed GDM, had adverse pregnancy outcomes. Lower values of glycemia, than those defined for diabetes in pregnancy, are associated with adverse pregnancy outcomes. Hyperglycemic disorders in pregnancy are closely related to obesity. Obese women should be educated and treated well before the pregnancy to reduce the risk of adverse pregnancy outcomes. The important focus should be on the prevention of obesity.

Key words: GDM, WHO criteria, IADPSG criteria, pregnancy outcome

10. LITERATURA

1. Bennewitz HG. De Diabete Mellito, gravidatatis symptomate. MD Thesis, University of Berlin; 1824.
2. Duncan JM. On puerperal diabetes. Trans Obstet Soc Lond 1882;24:256–285.
3. Williams JW. The clinical significance of glycosuria in pregnant women. Am J Med Sci 1909;137:1–26.
4. Miller HC. The Effect of the Prediabetic State on the Survival of the Fetus and the Birth Weight of the Newborn Infant. N Engl J Med 1945;233:376-378.
5. Jackson WPU. Studies in prediabetes. BMJ 1952;2:690–696.
6. Hoet JP, Lukens FD. Carbohydrate metabolism in pregnancy. Diabetes 1954;3:1–12.
7. Pedersen J, Mølsted-Pedersen L. Prognosis of the outcome of pregnancy in diabetes. Acta Endocrinol 1965;50:70.
8. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 1964;13:278–285.
9. Patom DM. Pregnancy in the prediabetic patient. Am J Obstet Gybecol 1948;56:558–60.
10. Mestman JH, Anderson GU, Barton P. Carbohydrate metabolism in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1971;109:41–45.
11. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: the organizing committee. Diabetes Care 1998;21:161–167.
12. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2012;35:64–71.
13. Balsells M, García-Patterson A, Gich I, Corcoy R. Maternal and fetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:4284–91.
14. World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. World Health Organization, Geneva, 2013. Dostupno na: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf.2013
15. Report of a WHO/IDF Consultation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. World Health Organization, Geneva, 2006. Dostupno na: http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf

16. Jiwani A, Marseille E, Lohse N, Damm P, Hod M, Kahn JG. Gestational diabetes mellitus: results from a survey of country prevalence and practices. J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25:600–10.
17. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
18. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. Diabet Med 2004;21:103–113.
19. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010: Description of the global burden of NCDs, their risk factors and determinants. World Health Organization, Geneva, 2011. Dostupno na: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44579/1/9789240686458_eng.pdf
20. Matyka KA. Type 2 diabetes in childhood: epidemiological and clinical aspects. Br Med Bull 2008;86:59−75.
21. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M i sur. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel–recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Diabetes Care 2012;35:526–528.
22. Zargar AH, Sheikh MI, Bashir MI i sur. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Kashmiri women from the Indian subcontinent. Diabetes Res Clin Pract 2004;66:139–45.
23. Ethridge Jr JK, 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;124:571–8.
24. Duran A, Sáenz S, Torrejón 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;37:2442–50.
25. Arora GP, Thaman RG, Prasad RB i sur. Prevalence and risk factors of gestational diabetes in Punjab, North India: results from a population screening program. Eur J Endocrinol 2015;173:257–67.
26. O'Sullivan EP, Avalos G, O'Reilly M, Dennedy MC, Gaffney G, Dunne F. Atlantic DIP collaborators. Atlantic Diabetes in Pregnancy (DIP): the prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new diagnostic criteria. Diabetologia 2011;54:1670–5.

27. Jenum AK, Mørkrid K, Sletner L i sur. Impact of ethnicity on gestational diabetes identified with the WHO and the modified International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria: a population-based cohort study. Eur J Endocrinol 2012;166:317–24.
28. Bener A, Saleh NM, Al-Hamaq A. Prevalence of gestational diabetes and associated maternal and neonatal complications in a fast-developing community: global comparisons. Int J Womens Health 2011;3:367–73.
29. Hung T-H, Hsieh TT. The Effects of Implementing the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Criteria for Diagnosing Gestational Diabetes on Maternal and Neonatal Outcomes. PLoS One 2015;10:e0122261.
30. Rajput R, Yadav Y, Nanda S, Rajput M. Prevalence of gestational diabetes mellitus & associated risk factors at a tertiary care hospital in Haryana. Indian J Med Res 2013;137:728–33.
31. Reyes-Muñoz E, Parra A, Castillo-Mora A, Ortega-González C. Effect of the diagnostic criteria of the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups on the prevalence of gestational diabetes mellitus in urban Mexican women: a cross-sectional study. Endocr Pract 2012;18:146–51.
32. Liao S, Mei J, Song W i sur. The impact of the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) fasting glucose diagnostic criterion on the prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus in Han Chinese women. Diabet Med 2014;31:341–51.
33. Gopalakrishnan V, Singh R, Pradeep Y i sur. Evaluation of the prevalence of gestational diabetes mellitus in North Indians using the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) criteria. J Postgrad Med 2015;61:155–8.
34. Erjavec K, Poljičanin T, Rodin U, Matijević R. Prevalencija gestacijskog dijabetesa u Hrvatskoj. Hrvatski časopis za javno zdravstvo 2016;12:10–14.
35. Rudra CB, Sorensen TK, Leisenring WM, Dashow E, Williams MA. Weight characteristics and height in relation to risk of gestational diabetes mellitus. Am J Epidemiol 2007;165:302–8.
36. Berkowitz GS, Lapinski RH, Wein R, Lee D. Race/ethnicity and other risk factors for gestational diabetes. Am J Epidemiol 1992;135:965–73.
37. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ i sur. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. JAMA 1997;278:1078–83.

38. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY i sur. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2007;30:2070–6.
39. Hedderson MM, Williams MA, Holt VL, Weiss NS, Ferrara A. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 2008;198:409.e1–7.
40. Williams MA, Qiu C, Dempsey JC, Luthy DA. Familial aggregation of type 2 diabetes and chronic hypertension in women with gestational diabetes mellitus. J Reprod Med 2003;48:955–62.
41. Dempsey JC, Butler CL, Sorensen TK i sur. A case-control study of maternal recreational physical activity and risk of gestational diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2004;66:203–15.
42. Chasan-Taber L, Schmidt MD, Pekow P i sur. Physical activity and gestational diabetes mellitus among Hispanic women. J Womens Health (Larchmt) 2008;17:999–1008.
43. Oken E, Ning Y, Rifas-Shiman SL, Radesky JS, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Associations of physical activity and inactivity before and during pregnancy with glucose tolerance. Obstet Gynecol 2006;108:1200–7.
44. Roman H, Robillard PY, Verspyck E, Hulsey TC, Marpeau L, Barau G. Obstetric and neonatal outcomes in grand multiparity. Obstet Gynecol 2004;103:1294–9.
45. Nassar AH, Fayyumy R, Saab W, Mehio G, Usta IM. Grandmultiparas in modern obstetrics. Am J Perinatol 2006;23:345–9.
46. Anastasiou E, Alevizaki M, Grigorakis SJ, Philippou G, Kyprianou M, Souvatzoglou A. Decreased stature in gestational diabetes mellitus. Diabetologia 1998;41:997–1001.
47. Jang HC, Min HK, Lee HK, Cho NH, Metzger BE. Short stature in Korean women: a contribution to the multifactorial predisposition to gestational diabetes mellitus. Diabetologia 1998;41:778–83.
48. Branchtein L, Schmidt MI, Matos MC, Yamashita T, Pousada JM, Duncan BB. Short stature and gestational diabetes in Brazil. Brazilian Gestational Diabetes Study Group. Diabetologia 2000;43:848–51.
49. Moses RG, Mackay MT. Gestational diabetes: Is there a relationship between leg length and glucose tolerance? Diabetes Care 2004;27:1033–5.
50. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. Diabetes Care 2007;30:1314–9.

51. Watanabe RM, Black MH, Xiang AH, Allayee H, Lawrence JM, Buchanan TA. Genetics of gestational diabetes mellitus and type 2 diabetes. Diabetes Care 2007;30:S134–40.
52. Shaat N, Groop L. Genetics of gestational diabetes mellitus. Curr Med Chem 2007;14:569–83.
53. Poulsen P, Levin K, Petersen I, Christensen K, Beck-Nielsen H, Vaag A. Heritability of insulin secretion, peripheral and hepatic insulin action, and intracellular glucose partitioning in young and old Danish twins. Diabetes 2005;54:275–83.
54. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979;28:1039–1057.
55. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1982;144:768–773.
56. WHO. Diabetes mellitus. Tech Report Series 1985;729:9–17.
57. Report of a WHO Consultation. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classifications of Diabetes Mellitus. World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva, 1999.
58. 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.
59. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Mølsted-Pedersen L, Damm P. 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.
60. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ i sur. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes: the Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. Am J Obstet Gynecol 1995;173:146–156.
61. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005;352:2477–86.
62. Landon MB, Spong CY, Thom E i sur. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. N Engl J Med 2009;361:1339–1348.

63. 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.
64. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. Diabetes Res Clin Pract 2014;103:341–63.
65. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. Diabetes Care 2014;37:S14–80.
66. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2015) Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. Clinical guideline NG3 (2015). Dostupno na: www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-ofdiabetes-and-its-complications-from-preconception-to-the-postnatal-period-51038446021
67. American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. Committee Opinion No. 504. Obstet Gynecol 2011;118:751–3.
68. Petrović O. How should we screen for gestational diabetes? Curr Opin Obstet Gynecol 2014;26:54–60.
69. Blumer I, Hadar E, Hadden DR i sur. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:4227–4249.
70. American Diabetic Association. Classification and diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2015;38:S8–S16.
71. National Institutes of Health consensus development conference statement: diagnosing gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol 2013;122:358–369.
72. Committee on Practice Bulletins – Obstetrics Practice Bulletin No 137: gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol 2013;122:406–416.
73. Nankervis A, McIntyre HD, Moses R i sur., Australasian Diabetes in Pregnancy Society. ADIPS Consensus Guidelines for the Testing and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus in Australia. Australasian Diabetes in Pregnancy Society, 2014. Dostupno na: http://adips.org/downloads/ADIPSConsensusGuidelinesGDM-03.05.13VersionACCEPTEDFINAL.pdf

74. 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:S173–211.
75. Scott DA, Loveman E, McIntyre L i sur. Screening for gestational diabetes: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2002;6:1–172.
76. Jovanovic L, Peterson CM. Screening for gestational diabetes. Optimum timing and criteria for retesting. Diabetes 1985;34:21–-3.
77. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Farine D. Selective screening for gestational diabetes mellitus. Toronto Trihospital Gestational Diabetes Project Investigators. N Engl J Med 1997;337:1591–6.
78. Moses RG, Moses J, Davis WS. Gestational diabetes: do lean young caucasian women need to be tested? Diabetes Care 1998;21:1803–6.
79. Moses R, Griffiths R, Davis W. Gestational diabetes: do all women need to be tested? Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology 1995;35:387–9.
80. Griffin ME, Coffey M, Johnson H i sur. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. Diabetic Medicine 2000;17:26–32.
81. Đelmiš J, Ivanišević M, Juras J, Herman M. Dijagnoza hiperglikemije u trudnoći. Gynaecol Perinatol 2010;19:86–89.
82. Đelmiš J. Gestacijski dijabetes. U: Đelmiš J. i suradnici. Dijabetes u trudnoći. Zagreb: Medias d.o.o., 2002;163–170.
83. Đelmiš J. Metaboličke promjene u zdravih i dijabetičnih trudnica. U: Đelmiš J. i suradnici. Dijabetes u žena. Zagreb: Medicinska naklada, 2009;198–202.
84. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. Am J Physiol 1993;264:60–7.
85. Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy. Studies with the euglycemic clamp technique. Diabetes 1985;34:380–9.
86. Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 1988;67:341–7.
87. Burt RL. Peripheral utilization of glucose in pregnancy. III. Insulin tolerance. Obstet Gynecol 1956;7:658–64.
88. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol 1979;237:E214–23.

89. Barbour LA, Shao J, Qiao L i sur. Human placental growth hormone causes severe insulin resistance in transgenic mice. Am J Obstet Gynecol 2002;186: 512–517.
90. Đelmis J, Drazancic A, Ivanisevic M, Suchanek E. Glucose, insulin, HGH and IGF-I levels in maternal serum, amniotic fluid and umbilical venous serum: a comparison between late normal pregnancy and pregnancies complicated with diabetes and fetal growth retardation. J Perinat Med 1992;20:47–56.
91. Đelmiš J. Skrb o dijabetičnim trudnicama. U: Đelmiš J. i suradnici. Dijabetes u žena. Zagreb: Medicinska naklada, 2009;203–210.
92. Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. Obstet Gynecol 2002;100:925–30.
93. Athukorala C, Crowther CA, Willson K: Austrailian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Women with gestational diabetes mellitus in the ACHOIS trial: risk factors for shoulder dystocia. Aust NZ J Obstet Gynaecol 2007;47:37–41.
94. Sandmire HF, O'Halloin TJ. Shoulder dystocia: its incidence and associated risk factors. Int J Gynaecol Obstet 1988;26:65–73.
95. Jones CW. Gestational diabetes and its impact on the neonate. Neonatal Netw 2001;20:17–23.
96. Casey BM, Lucas MJ, Mcintire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. Obstet Gynecol 1997;90:869–73.
97. Joffe GM, Esterlitz JR, Levine RJ i sur. The relationship between abnormal glucose tolerance and hypertensive disorders of pregnancy in healthy nulliparous women. Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. Am J Obstet Gynecol 1998;179:1032–7.
98. Yogev Y, Xenakis EM, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. Am J Obstet Gynecol 2004;191:1655–60.
99. Negrato CA, Jovanovic L, Tambascia MA i sur. Association between insulin resistance, glucose intolerance, and hypertension in pregnancy. Metab Syndr Relat Disord 2009;7:53–9.

100. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K. Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? Toronto Trihospital Gestational Diabetes Investigators. JAMA 1996;275:1165–70.
101. Verma A, Boney CM, Tucker R, Vohr BR. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3227–35.
102. Cheung NW, Byth K. Population health significance of gestational diabetes. Diabetes Care 2003;26:2005–9.
103. Lee AJ, Hiscock RJ, Wein P, Walker SP, Permezel M. Gestational diabetes mellitus: clinical predictors and long-term risk of developing type 2 diabetes: a retrospective cohort study using survival analysis. Diabetes Care 2007;30:878– 83.
104. Rayanagoudar G, Hashi AA, Zamora J, Khan KS, Hitman GA, Thangaratinam S. Quantification of the type 2 diabetes risk in women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of 95,750 women. Diabetologia 2016;59:1403–11.
105. Damm PD, Kuhl CK, Buschard K. Prevalence and predictive value of islet cell antibodies and insulin autoantibodies in women with gestational diabetes. Diabet Med 1994;11:558–63.
106. Beischer NA, Wein P, Sheedy MT, Mackay IR, Rowley MJ, Zimmet P. Prevalence of antibodies to glutamic acid decarboxylase in women who have had gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1995;173:1563–9.
107. Pettitt DJ, Nelson RG, Saad MF, Bennett PH, Knowler WC. Diabetes and obesity in the offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. Diabetes Care 1993;16:310–4.
108. Silverman BL, Rizzo T, Green OC i sur. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. Diabetes 1991;40:121–5.
109. Damm P, Houshmand-Oeregaard A, Kelstrup L, Lauenborg J, Mathiesen ER, Clausen TD. Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark. Diabetologia 2016;59:1396–9.
110. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Pediatr Adolesc Med 2003;157:821–7.

111. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T i sur. Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:2464–2470.
112. Stride A, Shepherd M, Frayling TM, Bulman MP, Ellard S, Hattersley AT. Intrauterine Hyperglycemia Is Associated With an Earlier Diagnosis of Diabetes in HNF-1alpha Gene Mutation Carriers. Diabetes Care 2002;25:2287–2291.
113. Vohr BR, Boney CM. Gestational diabetes: the forerunner for the development of maternal and childhood obesity and metabolic syndrome? J Matern Fetal Neonatal Med 2008;21:149–57.
114. Reece EA. The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus. J Matern Fetal Neonatal Med 2010;23:199–203.
115. Report of a WHO Expert Committee. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. WHO Technical Report Series 854. World Health Organization, Geneva, 1995. Dostupno na: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37003/1/WHO_TRS_854.pdf
116. Kolčić I, Polašek O, Pfeifer D i sur. Birth weight of healthy newborns in Zagreb area, Croatia. Coll Antropol 2005;29:257–62.
117. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. J Pediatr 1967;71:159.
118. O'Rahilly S, Burnett MA, Smith RF, Darley JH, Turner RC. Haemolysis affects insulin but not C-peptide immunoassay. Diabetologia 1987;30:394–396.
119. Leng J, Shao P, Zhang C i sur. Prevalence of gestational diabetes mellitus and its risk factors in Chinese pregnant women: a prospective population-based study in Tianjin, China. PLoS One 2015;10:e0121029.
120. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. JAMA 2010;303:235–241.
121. Ferrada C, Molina M, Cid L. Relationship between gestational diabetes and metabolic syndrome. Rev Med Child 2007;135:1539–45.
122. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet n° 31. 122. World Health Organization, 2014. Dostupno na: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/
123. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. Trends Endocrinol Metab 2000;11:327–32.

124. Zawiejska A, Wender-Ozegowska E, Radzicka S, Brazert J. Maternal hyperglycemia according to IADPSG criteria as a predictor of perinatal complications in women with gestational diabetes: a retrospective observational study. J Matern Fetal Neonatal Med 2014;27:1526–30.
125. Kun A, Tornóczky J, Tabák AG. The prevalence and predictors of gestational diabetes mellitus in Hungary. Horm Metab Res 2011;43:788–93.
126. Harreiter J, Simmons D, Desoye G i sur. IADPSG and WHO 2013 Gestational Diabetes Mellitus Criteria Identify Obese Women With Marked Insulin Resistance in Early Pregnancy. Diabetes Care 2016;39:e90–2.
127. Laafira A, White SW, Griffin CJ, Graham D. Impact of the new IADPSG gestational diabetes diagnostic criteria on pregnancy outcomes in Western Australia. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2016;56:36–41.
128. Stella CL, O'Brien JM, Forrester KJ i sur. The coexistence of gestational hypertension and diabetes: influence on pregnancy outcome. Am J Perinatol 2008;25:325–329.
129. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index. BJOG 2010;117:575–84.
130. Catalano PM, McIntyre HD, Kennedy Cruickshank J i sur. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study: Associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. Diabetes Care 2012;35:780–6.
131. Metzger BE, Phelps RL, Freinkel N, Navickas IA. Effects of gestational diabetes on diurnal profiles of plasma glucose, lipids, and individual amino acids. Diabetes Care 1980;3:402–9.
132. Schaefer-Graf UM, Graf K, Kulbacka I i sur. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2008;31:1858–63.
133. Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L, Amini SB. Increased fetal adiposity: a very sensitive marker of abnormal in utero development. Am J Obstet Gynecol 2003;189:1698–704.
134. Sahu MT, Agarwal A, Das V, Pandey A. The impact of the maternal body mass index on the obstetric outcome. J Obstet Gynaecol Res 2007;33:655–59.

135. Bhattacharya S, Campbell DM, Liston WA, Bhattacharya S. The effect of the body mass index on the pregnancy outcomes in nulliparous women who delivered singleton babies. BMC Public Health 2007;7:168.
136. Athukorala C, Rumbold AR, Willson KJ, Crowther CA. The risk of adverse pregnancy outcomes in women who are overweight or obese. BMC Pregnancy Childbirth 2010;17:56.
137. Li N, Liu E, Guo J i sur. Maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain on pregnancy outcomes. PLoS One 2013;8:e82310.
138. Rasmussen KM, Catalano PM, Yaktine AL. New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know. Curr Opin Obstet Gynecol 2009;21:521–6.
139. Brown MJ, Sinclair M, Liddle D, Hill AJ, Madden E, Stockdale J. A Systematic Review Investigating Healthy Lifestyle Interventions Incorporating Goal Setting Strategies for Preventing Excess Gestational Weight Gain. Plos One 2012;7:1–14.
140. Herring SJ, Nelson DB, Davey A i sur. Determinants of Excessive Gestational Weight Gain in Urban, Low-Income Women. Women's Health Issues 2012;22:439–46.
141. De Jersey SJ, Nicholson JM, Callaway LK, Danniels LA. A prospective study of pregnancy weight gain in Australian women. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2012;52:545–51.
142. Kanagalingam MG, Forouhi NG, Greer IA, Sattar N. Changes in booking body mass index over a decade: retrospective analysis from a Glasgow Maternity Hospital. BJOG 2005;112:1431–3.
143. Kern J, Strnad M, Coric T, Vuletic S. Cardiovascular risk factors in Croatia: struggling to provide the evidence for developing policy recommendations. BMJ 2005;331:208–210.
144. Gaudet L, Ferraro ZM, Wen SW, Walker M. Maternal obesity and occurrence of fetal macrosomia: a systematic review and meta-analysis. Biomed Res Int 2014;2014:640291. doi: 10.1155/2014/640291.
145. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP i sur. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. Int J Obes Relat Metab Disord 2001;25:1175–82.
146. Chu SY, Kim SY, Schmid CH i sur. Maternal obesity and risk of cesarean delivery: a meta-analysis. Obes Rev 2007;8:385–94.

147. Han Z, Mulla S, Beyene J, Liao G, McDonald SD; Knowledge Synthesis Group. Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. Int J Epidemiol 2011;40:65–101.
148. Luke B. Nutritional influences on fetal growth. Clin Obstet Gynecol 1994;37:538–49.
149. Abrams BF, Berman CA. Nutrition during pregnancy and lactation. Prim Care 1993;20:585–97.
150. Vohr BR, McGarvey ST. Growth patterns of large-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age infants of gestational diabetic mothers and control mothers at age 1 year. Diabetes Care 1997;20:1066–72.
151. Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM. The relative contribution of prepregnancy overweight and obesity, gestational weight gain, and IADPSG-defined gestational diabetes mellitus to fetal overgrowth. Diabetes Care 2013;36:56–62.
152. Catalano P, SH deMouzon SH. Maternal obesity and metabolic risk to the offspring: why lifestyle interventions may have not achieved the desired outcomes. Int J Obes 2015;39:642–9.
153. Chiswick C, Reynolds RM, Denison F i sur. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:778–786.

11. ŽIVOTOPIS

Mato Pavić rođen je 1983. godine u Slavonskom Brodu gdje je završio osnovnu i srednju školu. Godine 2001. upisao je Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagreb i diplomirao je 2007. godine. Pripravnički staž u trajanju od godinu dana obavio je u Klinici za plućne bolesti Jordanovac, potom je položio državni ispit. Radio je u Domu zdravlja Sesvete u Službi za školsku i sveučilišnu medicinu. Poslijediplomski studij „Biomedicina i zdravstvo“ upisao je 2008. godine. Godine 2010. započeo je specijalizaciju iz ginekologije i opstetricije u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb pod mentorstvom prof. dr. sc. Slavka Oreškovića. Specijalistički ispit položio je 2014. godine. Radi u Zavodu za ginekološku kirurgiju i urologiju Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb.
Oženjen je i otac je jednog djeteta.