

# Majčinski ishodi u bolesnica s gestacijskim dijabetesom

---

Ćosić, Klara

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:778640>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINE**

**Klara Ćosić**

**MAJČINSKI ISHODI U BOLESNICA S  
GESTACIJSKIM DIJABETESOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINE**

**Klara Ćosić**

**MAJČINSKI ISHODI U BOLESNICA S  
GESTACIJSKIM DIJABETESOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek na Zavodu za endokrinologiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Silvija Canecki Varžić dr. med. specijalist interne medicine, endokrinolog  
i dijabetolog

Rad ima 26 listova, 8 tablica i 1 sliku.

## *Zahvale*

*Zahvaljujem svim djelatnicima Medicinskog fakulteta Osijek koji su mi omogućili završetak studija, a posebno hvala mojoj mentorici doc. dr. sc. Silviji Canecki Varžić te prof. dr. sc. Ines Bilić Ćurčić, prof. dr. sc. Kristini Kralik i prof. dr. sc. Vesni Ilakovac na pomoći, strpljenju i podršci prilikom pisanja ovog rada.*

*Hvala svim mojim prijateljima i kolegama s fakulteta na nezaboravnih šest godina, a posebno hvala Ivani koja je svojim prisustvom puno pomogla u pisanju ovog rada. Hvala i Željki (ona zna zašto).*

*Hvala i mojim prijateljica Ani P, Katarini K i Martini na puno kava, razgovora i podršci i hvala vam što ste mi otkrile sushi. Hvala Ani S i Katarini M na druženju i podršci zadnjih 16 godina.*

*Na kraju, hvala mojoj obitelji, mami Anđi i braći, avijatičaru Kreši, generalu Karlu, uvijek u pravu Luki i sestri slatkoj Brigiti na pomoći i podršci tijekom studiranja i izrade ovog rada.*

*Za tatu, znam da bi bio ponosan.*

# SADRŽAJ

POPIS KRATICA.....	II
1. UVOD .....	1
1.1. Patofiziologija.....	1
1.2. Dijagnostički kriteriji .....	3
1.3. Ishodi trudnoće.....	4
1.4. Dugoročne posljedice.....	4
1.5. Liječenje .....	5
1.6. Prevencija .....	6
2. CILJEVI .....	7
3. ISPITANICI I METODE .....	8
3.1. Ustroj studije.....	8
3.2. Ispitanici .....	8
3.3. Metode.....	8
3.4. Statističke metode .....	8
4. REZULTATI .....	9
4.1. Patološka stanja, način poroda i učestalost prijevremenog poroda u odnosu na vrijeme OGTT-a, ponovljenom gestacijskom dijabetesu, promjenu tjelesne mase majke i ITM majke .....	12
5. RASPRAVA.....	15
6. ZAKLJUČAK.....	18
7. SAŽETAK.....	19
8. SUMMARY .....	20
9. LITERATURA .....	21
10. ŽIVOTOPIS .....	26

## POPIS KRATICA

**ADA** – Američka dijabetička asocijacija (prema engl. *American Diabetes Association*)

**DM1** – dijabetes melitus tip 1

**DM2** – dijabetes melitus tip 2

**GDM** – gestacijski dijabetes melitus

**GUK** – glukoza u krvi

**HAP0** – Hiperglikemija i nepovoljni ishodi trudnoće (prema engl. *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes*)

**HbA1C** – glikozilirani hemoglobin

**hCG** – humani korionski gonadotropin

**hPGH** – humani placentalni hormon rasta

**hPL** – humani placentalni laktogen

**IADPSG** – Međunarodno udruženje studijskih grupa za dijabetes i trudnoću (prema engl. *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*)

**IR** – inzulinska rezistencija

**ITM** – indeks tjelesne mase

**OGTT** – oralni glukoza tolerans test

**PCOS** – sindrom policističnih jajnika

**SC** – carski rez (prema lat. *Sectio caesarea*)

**TNF- $\alpha$**  – faktor tumorske nekroze  $\alpha$

**WHO** – Svjetska zdravstvena organizacija (prema engl. *World health organisation*)

## 1. UVOD

Gestacijski dijabetes mellitus (GDM) je najčešći metabolički poremećaj u trudnoći, a definira se kao netolerancija na glukozu otkrivena tijekom trudnoće, najčešće u drugom i trećem trimestru. Ovaj poremećaj se razlikuje od dijabetesa u trudnoći u koji ubrajamo pacijentice s dijabetesom tipa 1 i 2, kojima je ta bolest dijagnosticirana prije trudnoće.

Međunarodna dijabetička federacija (prema engl. *International Diabetes Federation*) procjenjuje da je u svijetu oko 14 % trudnica zahvaćeno ovom bolešću (1), no prevalencija GDM-a u svijetu značajno varira, a iznosi 0,6 % do 15 % (2). Ove razlike nastaju zbog razlika u etničkom sastavu stanovništva, socioekonomskom statusu i stupnju zdravstvene zaštite u pojedinoj regiji. Također, ne postoji konsenzus i ujednačenost u standardima probira i dijagnostičkim kriterijima za GDM zbog čega je usporedba prevalencije, ali i različitih ishoda ove bolesti otežana (2).

Važnost ovog zdravstvenog problema je u tome što rano otkrivanje i pravodobno liječenje GDM-a smanjuje majčinske i fetalne komplikacije u trudnoći, ali također omogućava pronalazak onih pacijenata koji imaju visoki stupanj rizika za razvoj dijabetesa, pretilosti i hipertenzije kasnije u životu (3).

Rizični faktori za razvoj GDM-a su jednaki kao i rizični faktori za razvoj dijabetesa tipa 2 (4). Ovi rizični faktori uključuju prekomjernu tjelesnu masu i pretilost (ITM veći od 25 kg/m<sup>2</sup>), uznapredovalu dob majke (veća od 40 godina), etničku pripadnost (nebjelačko porijeklo), DM2 u obiteljskoj anamnezi ili prethodni GDM u osobnoj anamnezi, broj trudnoća, muški fetus, blizanačku trudnoću, sindrom policističnih jajnika (PCOS), pušenje, depresiju u trudnoći, nepravilnu prehranu i sjedilački način života (3).

### 1.1. Patofiziologija

Glavni događaj koji dovodi do nastanka GDM-a je smanjena tolerancija glukoze u trudnoći odnosno inzulinska rezistencija (IR). IR se definira kao smanjena osjetljivost na učinke inzulina što dovodi do neodgovarajućeg staničnog odgovora u stanicama osjetljivima na inzulin (5). Molekularni mehanizmi u razvoju IR uključuju fosforilaciju i inhibiciju nizvodnih signalnih molekula što dovodi do neadekvate translokacije GLUT4 transportera na površinu stanice jednom kada se inzulin vezao za svoj receptor (1). Ovaj se mehanizam uočava u GDM-u, ali i u



patofiziologiji DM2. Iako se ne zna točan mehanizam nastanka IR u trudnoći pretpostavlja se da su najvećim dijelom odgovorne hormonske promjene koje se događaju tijekom trudnoće (5). U normalnoj trudnoći, dolazi do hiperplazije i hipertrofije  $\beta$ -stanica gušterače kako bi se zadovoljile povećane metaboličke potrebe trudnoće (1). Pretpostavlja se da osjetljivost na inzulin smanjuje za 50 – 60 % napredovanjem trudnoće, ali u zdravih trudnica povećana sekrecija inzulina uspije nadvladati hiperglikemiju pa se GDM ne razvija. Smanjena osjetljivost na inzulin se najbolje uočava u trudnica koje boluju od DM1 jer se kod njih potrebe za injiciranjem inzulina povećavaju i do 70 % (6). Kod GDM-a,  $\beta$ -stanice ne uspijevaju nadvladati povećanu potrebu za inzulinom što dovodi do hiperglikemije i razvoja bolesti (1). Kod većine žena koje razviju GDM, pokazalo se, da je postojala IR i prije koncepcije što znači da je IR koja se razvije u ovih žena zapravo jedno kronično stanje koje u trudnoći dolazi do izražaja zbog povećane potrebe za inzulinom (7). Preegzistirajuća IR se može vidjeti u stanjima kao što su pretilost i PCOS.

Hormonske promjene u trudnoći bitno utječu na metabolizam ugljikohidrata, lipida i proteina, a djelomično mogu objasniti IR. Tijekom trudnoće posteljica izlučuje hormone specifične za trudnoću kao što su humani korionski gonadotropin (hCG), humani placentalni laktogen (hPL), humani placentalni hormon rasta (hPGH). Također dolazi do porasta koncentracija hormona koje inače možemo pronaći u cirkulaciji kao što su estrogen, progesteron, kortizol i prolaktin. Kod većine ovih hormona postoje mogući dijabetogeni učinci. Estrogen, progesteron, kortizol, hCG, hPL i prolaktin svi mogu povećati IR, međutim istraživanje koje su proveli Kirwan i sur. pokazalo je značajnu korelaciju samo između osjetljivosti na inzulin i kortizola (8). Većina ovih hormona ima kratak poluvijek eliminacije koji iznosi između 24 i 48 sati te se nakon porođaja unutar nekoliko dana potrebe za inzulinom uglavnom vraćaju na razine prije trudnoće (9). Također je pokazano da je TNF- $\alpha$  izravno povezan sa stupnjem IR bez obzira na količinu masnog tkiva (8). Ovo upućuje na to da različita upalna stanja također mogu biti uključena u patofiziologiju GDM-a (1).

Stil života također značajno utječe pojavu GDM-a. Prehrana bogata zasićenim masnim kiselinama, rafiniranim šećerima i crvenim mesom, a siromašna vlaknima, mikronutrijentima i polinezasićenim masnim kiselinama povezana je s povećanim rizikom za razvoj GDM-a (10). Nivo tjelesne aktivnosti također ima ulogu u patofiziologiji GDM-a. Redovita tjelesna aktivnost može poboljšati osjetljivost na inzulin u trudnica (11), a nedavno istraživanje je pokazalo da 30 minuta tjelesne

aktivnosti (vožnja bicikla) 3 puta tjedno, počevši u ranoj trudnoći, smanjuje rizik od razvoja GDM u pretilih žena za 45,8 % (12).

## 1.2. Dijagnostički kriteriji

Do 2010. godine, dijagnostički testovi koji su se koristili za otkrivanje GDM-a uključivali su 100 g OGTT između 14. i 18. tjedna trudnoće za žene visokog rizika te između 28. i 32. tjedna za žene srednjeg rizika za razvoj GDM-a (2). 2008. godine objavljeno je istraživanje Hiperglikemija i nepoželjni ishodi trudnoće (HAPO, prema engl. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) u kojem je bio cilj odrediti dijagnostičke kriterije za GDM u odnosu na nepovoljne perinatalne i majčinske ishode trudnoće (13). Kasnije je te preporuke usvojila komisija Međunarodnog udruženja studijskih grupa za dijabetes i trudnoću (IADPSG, prema engl. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) te oni preporučuju slijedeće testove prilikom dijagnostike GDM:

1. Prilikom prvog prenatalnog pregleda izmjeriti GUK na tašte, HbA1c ili slučajnu (engl. *random*) glikemiju kod žena koje su visokog rizika za oboljevanje od GDM. Ako su navedene vrijednosti veće od 7,0 mmol/L, 6,5 % i 11,1 mmol/L to znači da je postojao preegzistirajući dijabetes koji treba liječiti po smjernicama za liječenje dijabetesa. Ako je izmjereni GUK na tašte bio između 5,1 mmol/L i 7,0 mmol/L dijagnosticira se GDM.
2. Ako je prilikom prvog prenatalnog pregleda GUK na tašte bio manji od 5,1 mmol/L preporuča se učiniti OGTT između 24. i 28. tjedna gestacije za sve trudnice. OGTT se provodi ingestijom 75 g glukoze na tašte i mjerenjem GUK-a prije testa te 1 i 2 sata nakon ingestije. Ako je GUK na tašte veći od 5,1 mmol/L, nakon 1 sat veći od 10,0 mmol/L ili nakon 2 sata veći od 8,5 mmol/L dijagnosticira se GDM. Dovoljno je da samo jedna od ove tri vrijednosti bude povišena da bi se potvrdila dijagnoza (14).

Ove smjernice usvojili su ADA i WHO (15), a trenutno se koriste i u Republici Hrvatskoj. Međutim mnoge zemlje nisu prihvatile ove smjernice pa postoji nesrazmjer između incidencije GDM-a i ishoda trudnoće u različitim regijama jer su IADPSG smjernice, u odnosu na druge smjernice koje

se koriste, smanjile ciljne koncentracije glukoze u OGTT-u (2) i samim time povećale incidenciju u onim zemljama gdje se ove smjernice koriste.

Istraživanja provedena kako bi se utvrdilo je li ovaj pristup financijski prihvatljiv u odnosu na druge smjernice, pokazala su da je IADPSG pristup skuplji, ali se pokazao boljim u dijagnostici i liječenju GDM-a te je učinkovitiji u smanjivanju mogućih komplikacija (16).

### 1.3. Ishodi trudnoće

Gestacijski dijabetes melitus je povezan s brojnim nepovoljnim ishodima trudnoće koji mogu zahvatiti i majku i dijete, a čak i blaga hiperglikemija može značajno povećati rizik za razvoj komplikacija trudnoće (17). U Sjedinjenim Američkim Državama, u 7 % svih trudnoća postoje komplikacije GDM-a (18).

U majki, GDM povećava rizik od prijevremenog poroda, razvoja hipertenzije u trudnoći i preeklampsije, polihidroamniona, ozljeda porodnog kanala te poroda carskim rezom (3, 19). Najčešći neželjeni ishod trudnoće u majki je dovršenje trudnoće carskim rezom (4). U jednom istraživanju je pokazano da je GDM faktor rizika za izvođenje neelektivnog carskog reza (20).

Nepovoljni učinci hiperglikemije na fetus mogu se vidjeti u brojnim komplikacijama trudnoće u majki koje su imale GDM. U ove komplikacije ubrajamo makrosomiju, prijevremeni porod, porodne ozljede, distociju fetalnih ramena, neonatalnu hipoglikemiju, respiratorni distres sindrom i prijem u neonatalnu jedinicu intenzivne skrbi. Također ne postoje konzistentni podaci o riziku za perinatalnu smrt (21).

### 1.4. Dugoročne posljedice

Osim neposrednih učinaka GDM-a na trudnoću, postoje mnogi dugoročni rizici za zdravlje majki koje su imale GDM, ali i djece koja su rođena u toj trudnoći. Kod majki koje su imale GDM, vjerojatnost ponovnog obolijevanja u sljedećoj trudnoći je 48 % (22). Rekurentni GDM je češći ako su žene imale dodatne čimbenike rizika za razvoj GDM-a (23). U metaanalizi iz 2009. godine utvrđeno je da je rizik za obolijevanje od DM2 povećan sedam puta s kumulativnom incidencijom od 60 % unutar 10 godina od dijagnoze GDM-a (24). Također je povećan rizik za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti. U ovoj je populaciji također povećana incidencija pretilosti, hipertenzije, metaboličkog sindroma te bolesti jetre, bubrega i retine (25 – 27).

Dugoročne posljedice za dijete rođeno u trudnoći majke s GDM nisu još dovoljno istražene no utvrđeno je da u usporedbi sa djecom čije majke nisu imale GDM, ova djeca imaju veću učestalost pretilosti, hipertenzije i IR (28, 29). U jednom istraživanju provedenom u Danskoj u koje su bile uključene osobe (18 – 23 godine) čije su majke imale GDM, utvrđeno je da je učestalost predijabetesa i dijabetesa u toj populaciji bila 8 puta veća u odnosu na kontrolnu skupinu (30).

Povećan rizik za razvoj DM2 i kardiovaskularnih bolesti u majke i djeteta dodatno naglašava važnost otkrivanja, liječenja i prevencije GDM-a (2).

### 1.5. Liječenje

Cilj liječenja GDM-a je održavanje razina glukoze unutar normalnih intervala (na tašte 5,3 mmol/L ili manje, 1 sat nakon obroka 7,8 mmol/L ili manje, 2 sata nakon obroka 6,7 mmol/L ili manje (14)) kako bi se smanjila učestalost komplikacija u trudnoći. Liječenje najčešće zahtjeva multidisciplinarni pristup u koji bi trebali biti uključeni ginekolog, dijabetolog i nutricionist, a sastoji se od promjene stila života te medikamentoznog liječenja (21).

Promjena stila života je najčešći način liječenja ovog poremećaja, a ovdje ubrajamo promjene u prehrani, tjelesnu aktivnost, održavanje tjelesne mase te redovito mjerenje GUK-a. Procjena ADA-e je da se ovim liječenjem uspješno može liječiti 70 – 85 % žena (31). Ženama se preporuča prehrana koja ima dovoljnu količinu mikronutrijenata i makronutrijenata te koja se sastoji od kompleksnih ugljikohidrata bogatih vlaknima i polinezasićenih masnih kiselina, a potrebno je izbjegavati crveno meso, zasićene masne kiseline i jednostavne šećere (1, 2). Pacijenticama se također preporuča lagana do umjerena tjelesna aktivnost u trajanju od 30 minuta dnevno. Vježbe mogu uključivati laganu šetnju i vožnju bicikla te vježbe snage (32).

Ukoliko glikemija ostane povišena 1 – 2 tjedna od promjene stila života, uvodi se medikamentozna terapija (3). Od lijekova se koriste inzulin i metformin. Primjena inzulina u trudnoći se smatra sigurnom jer inzulin ne prelazi fetoplacentalnu barijeru. Od različitih pripravaka inzulina najčešće se koriste humani inzulin, inzulin lispro, inzulin aspart, inzulin glargin i inzulin detemir (31). Najčešće se primjenjuje intenzivirana terapija inzulinom gdje se primjenjuje kombinacija dugodjelujućeg inzulina jednom dnevno i kratkodjelujućeg inzulina prije glavnih obroka. Primjena predmješanih inzulina dva puta dnevno se također pokazala učinkovitom (3, 33). Primjena metformina u trudnoći se također smatra sigurnom iako još uvijek nema podataka o dugoročnim

posljedicama za fetus (31). U nedavnoj metaanalizi metformin se pokazalo sličnim inzulinu u kontroli glikemije i prevenciji komplikacija (34), međutim u jednom istraživanju 46 % pacijentica je uz metformin moralo uzimati i inzulin kako bi se adekvatno održala glikemija (35). Unatoč djelotvornosti metformina, zbog nedovoljnih podataka o dugoročnim posljedicama, većina svjetskih smjernica preporuča promjenu stila života i inzulin ako je potrebno kao terapiju izbora u liječenju GDM-a (3).

### 1.6. Prevencija

Budući da GDM ima kratkoročne i dugoročne posljedice na majku i dijete, vrlo je važna prevencija ove bolesti. Istraživanja su najčešće usmjerena na prevenciju putem prehrane i uvođenja fizičke aktivnosti no rezultati među ovakvim istraživanjima su nekonzistentni (36), ipak većina istraživanja preporučuje vježbanje i mediteransku dijetu uz smanjeni unos zaslađene i masne hrane, posebno među ženama visokog rizika za razvoj ove bolesti (37). Istraživanje gdje su uz dijetu primjenjeni i probiotici pokazalo je značajno smanjenje incidencije GDM-a u odnosu na placebo i kontrolnu skupinu (38). Pretpostavlja se da probiotici mijenjaju metabolizam polisaharida u crijevu i poboljšavaju crijevnu barijeru, a također imaju imunomodulatorno djelovanje. Također je utvrđeno da nadomjesci mioinozitola mogu smanjiti incidenciju GDM-a te poboljšati inzulinsku osjetljivost, no nije poznat točan mehanizam djelovanja mioinozitola (39).

2. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. ispitati povezanost sljedećih majčinskih ishoda: ukupni dobitak na tjelesnoj masi u trudnoći, hipertenzija u trudnoći, preeklampsija, oligohidroamnion, polihidroamnion, način poroda s GDM-om
2. ispitati povezanost majčinskih ishoda GDM-a s terapijom majke
3. ispitati povezanost majčinskih ishoda trudnoće u odnosu na prethodni GDM u anamnezi, ukupni dobitak tjelesne mase, vrijeme provođenja OGTT-a i ITM majke

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Ustroj studije je presječna studija s povijesnim podacima (40).

#### 3.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na pacijenticama koje su liječene u Kliničkom bolničkom centru Osijek pod dijagnozom GDM-a (MKB-10: 024), u razdoblju od 1. 10. 2016. do 21. 12. 2020. Veličina uzorka je 400 ispitanica. Podaci su prikupljeni iz Bolničkog informacijskog sustava.

#### 3.3. Metode

Iz povijesti bolesti pacijentica liječenih pod dijagnozom GDM u Kliničkom bolničkom centru Osijek prikupljeni su sljedeći podaci: dob, broj abortusa, broj prethodnih trudnoća, prethodni GDM (da / ne), redni broj sadašnje trudnoće, u kojem je tjednu učinjen OGTT, terapija GDM (dijeta, inzulin, metformin), ukupni dobitak tjelesne mase u sadašnjoj trudnoći, hipertenzija u trudnoći (da / ne), preeklampsije (da / ne), polihidroamnion (da / ne), oligohidroamnion (da / ne), status majke pri porodu (tjelesna masa, tjelesna visina, tlak), način poroda (vaginalno / carski rez), indukcija poroda (da / ne), u kojem je tjednu trudnoće učinjen porod.

#### 3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih podataka testirane su Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Numerički podatci opisani su medijanom i interkvartilnim rasponom. Razlike numeričkih varijabli između tri i više skupina Kruskal Wallisovim testom. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Withneyjevim U testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 19.6 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020)

## 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 400 ispitanica liječenih od gestacijskog dijabetesa. Medijan dobi ispitanica je 32 godine (interkvartilnog raspona od 29 do 36 godina) u rasponu od 19 do 49 godina. Najviše ispitanica, njih 306 (76,5 %) nije imalo prethodnih abortusa, a broj prethodnih trudnoća je medijana jedna trudnoća (interkvartilnog raspona od 0 – 2 trudnoće) u rasponu od niti jedne do osam prethodnih trudnoća. Kod većine ispitanica to je drugi porod po redu, u rasponu od prvog do devetog poroda. Vaginalni porod je bio kod 273 (68,3 %) ispitanica, a 157 (39,3 %) ispitanice su imale inducirani porod. Porod je obavljen u 40. tjednu (interkvartilnog raspona od 39. do 40. tjedna) u rasponu od najranije 26. do najkasnije 42. tjedna trudnoće (Tablica 1).

Tablica 1. Obilježja ispitanica

<b>Obilježja</b>	
Dob [Medijan (interkvartilni raspon)]	32 (29 – 36)
Broj abortusa [n(%)]	
0	306 (76,5)
1	73 (18,3)
2	16 (4)
3	5 (1,3)
Broj prethodnih trudnoća [Medijan (interkvartilni raspon)]	1 (0 – 2)
Redni broj sadašnje trudnoće [Medijan (interkvartilni raspon)]	2 (1 – 3)
Patološka stanja [n(%)]	
Arterijska hipertenzija	53 (13,3)
Preeklampsija	17 (4,3)
Polihidroamnion	14 (3,5)
Oligohidroamnion	13 (3,3)
Porod [n(%)]	
SC	127 (31,8)
Vaginalni	273 (68,3)
Indukcija poroda [n(%)]	
Da	157 (39,3)
Ne	243 (60,7)
Tjedan kod poroda [Medijan (interkvartilni raspon)]	40 (39 – 40)

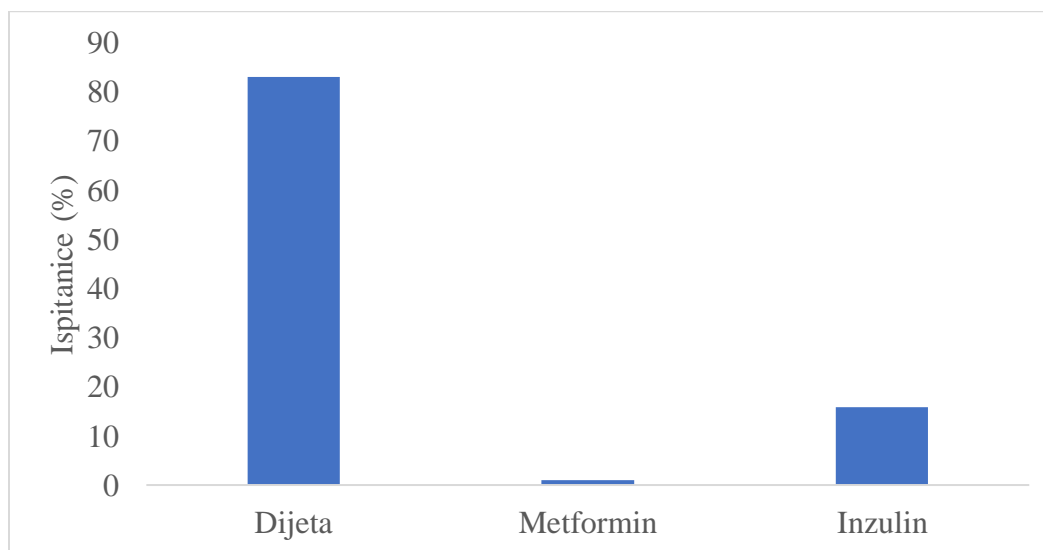


Tjelesna se masa kod poroda kretala od 55 kg do 148 kg, a ispitanice su bile tjelesne visine od 150 cm do 186 cm. Tijekom poroda medijan sistoličkog tlaka kretao se od 80 mmHg do 205 mmHg, a dijastoličkog od 55 mmHg do 110 mmHg (Tablica 2).

Tablica 2. Status ispitanica kod poroda

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum
Status pri porodu		
Tjelesna masa [kg]	86 (75 – 98)	55 – 148
Tjelesna visina [cm]	165 (161 – 170)	150 – 186
Krvni tlak [mmHg]		
Sistolički	120 (110 – 130)	80 – 205
Dijastolički	80 (70 – 80)	55 - 110

Prethodni gestacijski dijabetes imale su 54 (13,6 %) ispitanice. U sadašnjoj trudnoći medijan tjedna u kojem je učinjen OGTT je 27. tjedan (interkvartilnog raspona od 24. do 30. tjedna) u rasponu od 6. do 37. tjedna. Dijeta je terapija za 332 (83 %) ispitanice, metformin za njih 4 (1 %), a inzulinsku terapiju primaju 63 (15,8 %) ispitanice (Slika 1).



Slika 1. Raspodjela ispitanica prema terapiji gestacijskog dijabetesa

Nema značajnih razlika u patološkim stanjima majke, načinu poroda te prijevremenom porodu u odnosu na primijenjenu terapiju gestacijskog dijabetesa (Tablica 3).

Tablica 3. Patološka stanja, način poroda i učestalost prijevremenog poroda u odnosu na terapiju gestacijskog dijabetesa

	Broj (%) prema terapiji GDM				P*
	Dijeta	Metformin	Inzulin	Ukupno	
Patološka stanja					
Arterijska hipertenzija	46 (14,6)	0	7 (11,1)	52 (13)	0,82
Preeklampsija	16 (4,8)	0	1 (1,6)	17 (4,3)	0,58
Polihidroamnion	12 (3,6)	0	2 (3,2)	14 (3,5)	>0,99
Oligohidroamnion	10 (3)	0	3 (4,8)	13 (3,3)	0,51
Porod [n(%)]					
SC	105 (31,6)	1/4	21 (33,3)	127 (31,8)	0,91
Vaginalni	227 (68,4)	3/4	42 (66,7)	272 (68,2)	
Ukupno	332 (100)	4/4	63 (100)	399 (100)	
Prijevremeni porod (22. do 37. tjedan)					
Da	43 (13)	0	11 (17,5)	54 (13,5)	0,51
Ne	289 (87)	4/4	52 (82,5)	345 (86,5)	
Ukupno	332 (100)	4/4	63 (100)	399 (100)	

\*Fisherov egzakti test

Iako je nešto veći medijan ukupnog dobitka tjelesne mase tijekom trudnoće kod ispitanica kojim je propisana dijeta, ona se ne razlikuje značajno u odnosu na ukupan dobitak mase uz drugu propisanu terapiju (Tablica 4).

Tablica 4. Patološka stanja, način poroda i učestalost prijevremenog poroda u odnosu na terapiju gestacijskog dijabetesa

	Medijan (interkvartilni raspon) prema terapiji GDM				P*
	Dijeta	Metformin	Inzulin	Ukupno	
Ukupan dobitak na masi tijekom trudnoće [kg]	12,5 (9 – 16)	10 (5 – 16)	10 (6 – 14)	12 (8 – 16)	0,07

\*Kruskal Wallis test

4.1. Patološka stanja, način poroda i učestalost prijevremenog poroda u odnosu na vrijeme OGTT-a, ponovljenom gestacijskom dijabetesu, promjenu tjelesne mase majke i ITM majke

Nema značajnih razlika u fetalnim ishodima u odnosu na vrijeme OGTT-a, i ponovljenom gestacijskom dijabetesu (Tablica 5 i Tablica 6).

Tablica 5. Patološka stanja, način poroda i učestalost prijevremenog poroda u odnosu na vrijeme OGTT

	Broj (%) prema vremenu OGTT-a			P*
	do 28. tjedna (n = 242)	28. i više tjedan (n=139)	Ukupno	
Patološka stanja				
Arterijska hipertenzija	42 (17,4)	21 (15,1)	63 (16,5)	0,57
Preeklampsija	10 (4,1)	5 (3,6)	15 (3,9)	0,59
Polihidroamnion	9 (3,7)	4 (2,9)	13 (3,4)	0,78
Oligohidroamnion	7 (2,9)	5 (3,6)	12 (3,1)	0,76 <sup>†</sup>
Porod [n(%)]				
SC	81 (33,5)	40 (28,8)	121 (31,8)	0,34
Vaginalni	161 (66,5)	99 (71,2)	260 (68,2)	
Ukupno	242 (100)	139 (100)	381 (100)	
Prijevremeni porod (22. do 37. tjedan)				
Da	33 (13,6)	15 (10,8)	48 (12,6)	0,42
Ne	209 (86,4)	124 (89,2)	333 (87,4)	
Ukupno	242 (100)	139 (100)	381 (100)	

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzakti test

Tablica 6. Patološka stanja, način poroda i učestalost prijevremenog poroda u odnosu na ponovljeni gestacijski dijabetes

	Broj (%) prema ponovljenom gestacijskom dijabetesu			P*
	Ne (n = 342)	Da (n=53)	Ukupno	
<b>Patološka stanja</b>				
Arterijska hipertenzija	54 (15,8)	13 (24,5)	67 (17)	0,12
Preeklampsija	16 (4,7)	1 (1,9)	17 (4,3)	0,71 <sup>†</sup>
Polihidroamnion	11 (3,2)	2 (3,8)	13 (3,3)	0,69 <sup>†</sup>
Oligohidroamnion	11 (3,2)	2 (3,8)	13 (3,3)	0,69 <sup>†</sup>
<b>Porod [n(%)]</b>				
SC	111 (32,5)	16 (30,2)	127 (32,2)	0,74
Vaginalni	231 (67,5)	37 (69,8)	268 (67,8)	
Ukupno	342 (100)	53 (100)	395 (100)	
<b>Prijevremeni porod (22. do 37. tjedan)</b>				
Da	25 (14,3)	5 (9,4)	54 (13,7)	0,34
Ne	317 (85,7)	48 (90,6)	341 (86,3)	
Ukupno	342 (100)	53 (100)	395 (100)	

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test

Majke koje su tijekom trudnoće dobile više od 15 kg značajno više imaju prisutnu arterijsku hipertenziju u odnosu na majke koje su dobile do 15 kilograma ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 7).

Tablica 7. Patološka stanja, način poroda i učestalost prijevremenog poroda u odnosu na ukupni dobitak kilograma u trudnoći

	Broj (%) u odnosu na dobitak na tjelesnoj masi majke			P*
	do 15 kg (n = 192)	15 kg i više (n = 68)	Ukupno	
<b>Patološka stanja</b>				
Arterijska hipertenzija	24 (12,5)	25 (36,8)	49 (18,8)	<b>&lt;0,001</b>
Preeklampsija	8 (4,2)	4 (5,9)	12 (4,6)	0,52 <sup>†</sup>
Polihidroamnion	7 (3,6)	2 (2,9)	9 (3,5)	>0,99 <sup>†</sup>
Oligohidroamnion	6 (3,1)	1 (1,5)	7 (2,7)	0,68 <sup>†</sup>
<b>Porod [n(%)]</b>				
SC	70 (36,5)	22 (32,4)	92 (35,4)	0,54
Vaginalni	122 (63,5)	46 (67,6)	168 (64,6)	
Ukupno	192 (100)	68 (100)	260 (100)	
<b>Prijevremeni porod (22. do 37. tjedan)</b>				
Da	32 (16,7)	7 (10,3)	39 (15)	0,21
Ne	160 (83,3)	61 (89,7)	221 (85)	
Ukupno	192 (100)	68 (100)	260 (100)	

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test

Majke koje su imale veći ITM značajno su više imale arterijsku hipertenziju (Mann-Withney test,  $P < 0,001$ ), preeklampsiju (Mann-Withney test,  $P = 0,004$ ) i porod carskim rezom (Mann-Withney test,  $P < 0,001$ ) u odnosu na majke s nižim ITM-om (Tablica 8).

Tablica 8. Patološka stanja, način poroda i učestalost prijevremenog poroda u odnosu na indeks tjelesne mase majke

	Patološka stanja u odnosu na ITM		P*
	N(%)	Medijan ITM-a (interkvartilni raspon)	
Arterijska hipertenzija			
Da	31 (13,5)	37 (32 – 41)	<b>&lt;0,001</b>
Ne	199 (86,5)	31 (28 – 34)	
Preeklampsija			
Da	10 (4,3)	37 (31 – 41)	<b>0,004</b>
Ne	220 (95,7)	31 (28 – 35)	
Polihidroamnion			
Da	8 (3,5)	31 (28 – 35)	0,47
Ne	222 (96,5)	32 (31 – 35)	
Oligohidroamnion			
Da	8 (3,5)	32 (27 – 35)	0,93
Ne	222 (96,5)	31 (28 – 35)	
Porod			
SC	89 (38,7)	33 (30 – 36)	<b>&lt;0,001</b>
Vaginalno	141 (61,3)	30 (28 – 34)	
Prijevreteni porod (22. do 37. tjedan)			
Da	18 (7,8)	33 (29 – 37)	0,17
Ne	212 (92,2)	31 (28 – 35)	
Ukupno	230 (100)	31 (28 – 35)	

\*Mann-Withney test

## 5. RASPRAVA

Dob majki od u provedenom istraživanju poklapa se i s većinom drugih istraživanja (41 – 43). U velikoj meta-analizi koja je obuhvatila više od 120 milijuna pacijentica, zaključeno da je da rizik za oboljevanje od GDM-a linearno povezan s dobi majke te je izračunat omjer izgleda za oboljevanje od GDM-a u ovoj dobnoj skupini 2,73 (44).

Najčešći izbor terapije za liječenje GDM-a u ovom istraživanju bila je dijeta zajedno s fizičkom aktivnošću, zatim inzulin te metformin. U ovom istraživanju nije bilo značajnih razlika između promatranih stanja i primjenjene terapije. U jednom istraživanju provedenom u Australiji i Novom Zelandu, u kojemu je cilj bio utvrditi razliku u ishodima trudnoće prilikom korištenja inzulina i metformina, nije uočena značajna razlika u majčinskim i fetalnim ishodima trudnoće (35) što je u skladu s prikazanim rezultatima. Također, istraživanje provedeno u Nizozemskoj je uspoređivalo majčinske i fetalne ishode prilikom primjene dijete ili dijete i inzulina kao terapije GDM-a te nisu pronašli značajne razlike u majčinskim i fetalnim ishodima trudnoće (43). U metaanalizi provedenoj 2015. godine, metformin se pokazao boljim u odnosu na inzulin u prevenciji arterijske hipertenzije, ali je kod terapije metforminom bilo više prijevremenih poroda (45). U ovom istraživanju nisu uočene razlike između inzulina i metformina jer je premalo pacijentica bilo na terapiji metforminom.

Izbor terapije GDM-a (dijeta, inzulin ili metformin) nije pokazao značajnu razliku u ukupnom dobitku na tjelesnoj masi tijekom trudnoće. U jednom istraživanju u kojem je promatran učinak dijete i promjene stila života na ishode trudnoće pokazano je da su dijeta i fizička aktivnost učinkovitiji u u kontroli tjelesne mase u trudnoći u odnosu na rutinsku njegu trudnica. Također žene koje su uvele dijabetičku dijetu, brže su se vratile na željenu masu nakon trudnoće (46), međutim, u tom istraživanju nije istraživana dijeta u odnosu na druge terapijske mogućnosti. U meta-analizi iz 2015. godine, metformin je bio učinkovitiji u smanjenju ukupnog dobitka na tjelesnoj masi u odnosu na inzulin (45). U ovom istraživanju su se pokazali jednako učinkoviti, ali budući da su samo 4 pacijentice primale metformin, to je premali broj da bi se dobili statistički značajni rezultati. Nismo pronašli istraživanje koje uspoređuje učinkovitost sve 3 vrste terapije.

Prema IADPSG smjernicama koje se koriste i u Republici Hrvatskoj, najbolje vrijeme za provođenje OGTT-a je između 24. i 28. tjedna trudnoće. Međutim, u praksi to nije uvijek tako pa

se u prikazanom istraživanju kod 139 ispitanica (od 381) OGTT izveo nakon 28. tjedna trudnoće. Također, moguće je da je GDM dijagnosticiran nakon 28. tjedna jer prvi OGTT nije pokazao povišene vrijednosti pa je ponovljen kasnije u trudnoći, no zbog nedostatne medicinske dokumentacije to ne možemo utvrditi. Kakogod, nisu pronađene značajne razlike u ishodima u pacijentica koje su napravile OGTT prije 28. tjedna ili nakon. U retrospektivnom istraživanju provedenom u Japanu, pacijentice su podijeljene u 2 grupe kojima je GDM dijagnosticiran prije 24. tjedna i poslije 24. tjedna te je uočena veća učestalost hipertenzivnih poremećaja i carskog reza unutar skupine kojoj je GDM dijagnosticiran ranije u trudnoći (47). Razlike u rezultatima između prikazanog istraživanja i istraživanja iz Japana su moguće zbog manjeg broja ispitanica u prikazanom istraživanju. U kohortnom istraživanju provedenom u Australiji također nije pronađena značajna razlika između vremena dijagnosticiranja GDM-a i ishoda trudnoće (48), međutim u njihovom istraživanju, pacijentice su bile podijeljene u grupe gdje je OGTT učinjen prije ili nakon 20. tjedna trudnoće. U istraživanju provedenom u SAD-u nad ženama koje su bile liječene dijetom i bile podijeljene u grupe gdje je OGTT učinjen prije ili poslije 24. tjedna, uočen je povećan rizik za pojavu preeklampsije u skupini žena kojima je GDM dijagnosticiran ranije (41). Autori su objasnili da je vjerojatni uzrok taj da hiperinzulinemija rano u trudnoći dovodi do vaskularnih promjena što povećava rizik za pojavu preeklampsije. U još jednom istraživanju provedenom u SAD-u vrijeme dijagnosticiranja GDM-a nije utjecalo na majčinske ishode trudnoće (42).

Ponovljeni GDM nije utjecao na ishode u sadašnjoj trudnoći. U literaturi nisu pronađena slična istraživanja. U jednom istraživanju, gdje se promatrao učinak ponovljenog GDM-a na neonatalne ishode u sadašnjoj trudnoći, zaključeno je da ponovljeni GDM povećava rizik za razvoj makrosomije i distocije fetalnih ramena (49). Slično istraživanje za majčinske ishode nismo pronašli. Trenutno je u tijeku istraživanje u kojemu je cilj istražiti intervencije koje se mogu primijeniti kod žena s poviješću GDM-a kako bi se poboljšali majčinski i fetalni ishodi u sljedećoj trudnoći (50).

U ovom istraživanju pronađena je značajna povezanost između prekomjernog dobitka na tjelesnoj masi (više od 15 kg) u majki s GDM-om i pojave arterijske hipertenzije u trudnoći. U istraživanju iz Kine, nije pronađena statistički značajna povezanost između ukupnog dobitka na tjelesnoj masi i arterijske hipertenzije. U istom istraživanju uočena je statistički značajna povezanost između

dovršenja trudnoće carskim rezom i prijevremenog poroda u odnosu na ukupni dobitak na tjelesnoj masi tijekom trudnoće što u prikazanom istraživanju nije bio slučaj (51). Razlog u nepodudaranju podataka može biti taj što je prikazano istraživanje obuhvatilo puno manje ispitanica. Također, u njihovom su istraživanju pacijentice prije trudnoće podijeljene u kategorije po ITM-u u 3 skupine i po tim skupinama su pratili dobitak na masi u trudnoći i njihove ishode što u ovom istraživanju nije bio slučaj. U drugom istraživanju provedenom u SAD-u u koje su bile uključene pacijentice latinoameričkog porijekla, uočeno je da prekomjerni dobitak na tjelesnoj masi u vrijeme trudnoće 3 puta povećava rizik za obolijevanje od hipertenzivnih stanja (arterijska hipertenzija i preeklampsija) u trudnoći (52). U prikazanom istraživanju nije uočena povezanost između preeklampsije i prekomjernog dobitka na tjelesnoj masi, moguće jer smo imali manji broj ispitanica.

U prikazanom istraživanju majčin ITM značajno je utjecao na pojavu arterijske hipertenzije i preeklampsije te na veću učestalost poroda carskim rezom. U jednom istraživanju iz Velike Britanije značajno je bio povećan rizik za dovršenje trudnoće carskim rezom u pretilih žena (ITM veći od  $30 \text{ kg/m}^2$ ) u odnosu na one normalne (ITM manji od  $25 \text{ kg/m}^2$ ) ili prekomjerne tjelesne mase (ITM od 25 do  $30 \text{ kg/m}^2$ ) (53). U već spomenutom istraživanju iz SAD-a u kojem su bile uključene pacijentice latinoameričkog porijekla, utvrđeno je da pacijentice s ITM većim od  $29 \text{ kg/m}^2$  značajno više imaju rizik za razvoj arterijske hipertenzije i preeklampsije (52). U metaanalizi iz 2011. koja je obuhvatila 3700 pacijentica s GDM-om pronađena je značajna povezanost između arterijske hipertenzije, preeklampsije i poroda carskim rezom sa povećanim ITM (54). U toj metaanalizi također je pronađena statistički značajna razlika između prijevremenog poroda i povećanog ITM-a što kod nas nije bio slučaj vjerojatno zbog manjeg broja pacijentica.



## 6. ZAKLJUČAK

Iz istraživanja povezanosti majčinskih ishoda trudnoće u pacijentica s GDM-om s terapijom, prethodnim GDM-om, ukupnim dobitkom na tjelesnoj masi i vremenom provedenog OGTT-a možemo zaključiti:

1. Nije uočena statistički značajna razlika između ishoda trudnoće i terapije GDM-a koju su majke primale
2. Vrijeme provedenog OGTT-a nije utjecalo na promatrane majčinske ishode
3. Nije uočena statistički značajna razlika između ponovljenog gestacijskog dijabetesa i promatranih ishoda trudnoće
4. Arterijska hipertenzija se češće javljala u skupini majki čiji je ukupni dobitak na tjelesnoj masi bio veći od 15 kg, no nije uočena statistički značajna razlika između ukupnog dobitka na tjelesnoj masi tijekom trudnoće i ostalih ishoda trudnoće
5. Kod majki koje su imale veći ITM, bila je češća pojava arterijske hipertenzije, preeklampsije i poroda carskim rezom, no nije uočena pojava između ITM-a i ostalih ishoda trudnoće

## 7. SAŽETAK

**Uvod:** Gestacijski dijabetes mellitus (GDM) je najčešći metabolički poremećaj u trudnoći, a definira se kao netolerancija na glukozu otkrivena tijekom trudnoće, najčešće u drugom i trećem trimestru. Ukoliko bolest nije dobro kontrolirana moguća je pojava različitih nepovoljnih ishoda trudnoće kao što su arterijska hipertenzija, preeklampsija, polihidroamnion, oligohidroamnion, porod carskim rezom i prijevremeni porod.

**Ustroj studije:** presječna studija s povijesnim podacima

**Cilj:** Ispitati povezanost majčinskih ishoda s terapijom, vremenom OGTT-a, prethodnim GDM-om, ukupnim dobitkom na tjelesnoj masi tijekom trudnoće i majčinih ITM-om.

**Metode i ispitanici:** Pacijentice liječene u KBC Osijek pod dijagnozom GDM, u razdoblju od 2016. do 2020. Veličina uzorka je 400 ispitanica. Podaci su prikupljeni iz Bolničkog informacijskog sustava. Rezultati su prikazani tablicama, apsolutnim i relativnim frekvencijama, a značajnost razlika hi-kvadrat testom s 95 % intervalom pouzdanosti. Statistička značajnost će biti prihvaćena uz  $p < 0,05$ .

**Rezultati:** Nisu pokazane statistički značajne razlike između promatranih ishoda trudnoće i terapije, vremena provođenja OGTT-a i prethodnog GDM-a. Majke koje su tijekom trudnoće dobile više od 15 kg značajno su više imale arterijsku hipertenziju u odnosu na majke koje su dobile manje od 15 kg ( $P < 0,001$ ).

**Zaključak:** U prikazanom ispitivanju terapija GDM nije značajno utjecala na majčinske ishode trudnoće, kao niti vrijeme učinjenog OGTT-a ili prisutvo prethodnog GDM-a u anamnezi. Pojava arterijske hipertenzije bila je češća u bolesnica s ukupnim dobitkom na tjelesnoj masi većim od 15 kg. Arterijska hipertenzija, preeklampsija i porod carskim rezom bili su češći u majki s viskom ITM-om.

**Ključne riječi:** gestacijski dijabetes; majčinski ishodi; trudnoća.

## 8. SUMMARY

**Maternal outcomes in patients with gestational diabetes**

**Introduction:** Gestational diabetes mellitus (GDM) is the most common metabolic disorder in pregnancy, and is defined as glucose intolerance detected during pregnancy, most commonly in the second and third trimesters. If the disease is not well controlled, various adverse pregnancy outcomes such as arterial hypertension, preeclampsia, polyhydramnion, oligohydramnion, cesarean delivery and premature birth are possible.

**Study structure:** cross-sectional study with historical data

**Objective:** To examine the association of maternal outcomes with therapy, time of OGTT, previous history of GDM, and weight gain during pregnancy

**Methods and subjects:** Women treated at Clinical Hospital Center Osijek under the diagnosis of GDM, in the period from 2016. to 2020. The sample size is 400 respondents. Data were collected from patients medical histories. The results are shown in tables, absolute and relative frequencies, and the significance of the differences by the chi-square test with a 95 % confidence interval. Statistical significance will be accepted with  $p < 0.05$ .

**Results:** There were no statistically significant differences between the observed outcomes of pregnancy and therapy, the time of OGTT and previous GDM. Mothers who gained more than 15 kg during pregnancy had significantly more arterial hypertension compared to mothers who gained less than 15 kg ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** In this study, GDM therapy did not significantly affect maternal pregnancy outcomes, nor did the time of OGTT performed or the presence of a history of previous GDM. The occurrence of arterial hypertension was more common in patients with a total weight gain greater than 15. Arterial hypertension, preeclampsia, and cesarean delivery were more common in mothers with high BMI.

**Key words:** gestational diabetes; maternal outcomes; pregnancy.

## 9. LITERATURA

1. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):1–21.
2. Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(9):899–909.
3. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Prim [Internet].* 2019;5(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-019-0098-8>
4. Baz B, Riveline JP, Gautier JF. Gestational diabetes mellitus: Definition, aetiological and clinical aspects. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(2):R43–51.
5. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol.* 2019;234(6):8152–61.
6. Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. *J Diabetes Res.* 2019;2019(Figure 1).
7. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 2005;115(3):485–91.
8. Kirwan JP, Mouzon SH, Lepercq J, Challier J, Huston-presley L, Friedman JE, et al. Pregnancy. :2207–13.
9. Fuglsang J, Sandager P, Møller N, Fisker S, Ørskov H, Ovesen P. Kinetics and secretion of placental growth hormone around parturition. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(3):449–57.
10. Zhang C, Schulze MB, Solomon CG, Hu FB. A prospective study of dietary patterns, meat intake and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2006;49(11):2604–13.
11. Redden SL, LaMonte MJ, Freudenheim JL, Rudra CB. The association between gestational diabetes mellitus and recreational physical activity. *Matern Child Health J.* 2011;15(4):514–9.
12. Wang C, Wei Y, Zhang X, Zhang Y, Xu Q, Sun Y, et al. A randomized clinical trial of exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus and improve pregnancy outcome in overweight and obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(4):340–51.

13. Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2010;202(6):654.e1-654.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.04.006>
14. Metzger BE. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676–82.
15. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. :1–63.
16. McIntyre HD, Colagiuri S, Roglic G, Hod M. Diagnosis of GDM: A suggested consensus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2015;29(2):194–205. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.04.022>
17. Reece EA. The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus. *J Matern Neonatal Med*. 2010;23(3):199–203.
18. Considerations O. *Gestational Diabetes Mellitus*. 2002;25:2000–2.
19. Tan PC, Ling LP, Omar SZ. The 50-g glucose challenge test and pregnancy outcome in a multiethnic Asian population at high risk for gestational diabetes. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2009;105(1):50–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.11.038>
20. Gorgal R, Gonçalves E, Barros M, Namora G, Magalhães Â, Rodrigues T, et al. Gestational diabetes mellitus: A risk factor for non-elective cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012;38(1):154–9.
21. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2018;29(11):743–54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.09.004>
22. Schwartz N, Nachum Z, Green MS. The prevalence of gestational diabetes mellitus recurrence - Effect of ethnicity and parity: A metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;213(3):310–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.03.011>
23. MacNeil S, Dodds L, Hamilton D, Armson A, VandenHof M. Rates and Risk Factors for Recurrence of. *Diabetes Care*. 2001;24(4):24–7.
24. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after

- gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2009;373(9677):1773–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60731-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60731-5)
25. Kitzmiller JL, Dang-Kilduff L, Taslimi MM. Gestational diabetes after delivery: Short-term management and long-term risks. *Diabetes Care*. 2007;30(SUPPL. 2).
  26. Retnakaran R, Shah BR. Role of type 2 diabetes in determining retinal, renal, and cardiovascular outcomes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2017;40(1):101–8.
  27. Retnakaran R. Hyperglycemia in pregnancy and its implications for a woman’s future risk of cardiovascular disease. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2018;145:193–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.04.008>
  28. Grunnet LG, Hansen S, Hjort L, Madsen CM, Kampmann FB, Thuesen ACB, et al. Adiposity, dysmetabolic traits, and earlier onset of female puberty in adolescent offspring of women with gestational diabetes mellitus: A clinical study within the Danish national birth cohort. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1746–55.
  29. Wu CS, Nohr EA, Bech BH, Vestergaard M, Olsen J. Long-term health outcomes in children born to mothers with diabetes: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2012;7(5):1–7.
  30. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: The role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2008;31(2):340–6.
  31. Care D, Suppl SS. Management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in Diabetesd2018. *Diabetes Care*. 2018;41(January):S137–43.
  32. Rasmussen L, Poulsen CW, Kampmann U, Smedegaard SB, Ovesen PG, Fuglsang J. Diet and healthy lifestyle in the management of gestational diabetes mellitus. *Nutrients*. 2020;12(10):1–24.
  33. Blum AK. Insulin use in pregnancy: An update. *Diabetes Spectr*. 2016;29(2):92–7.
  34. Guo L, Ma J, Tang J, Hu D, Zhang W, Zhao X. Comparative Efficacy and Safety of Metformin, Glyburide, and Insulin in Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2019;2019.

35. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *Obstet Gynecol Surv.* 2008;63(10):616–8.
36. Zhang C, Rawal S, Chong YS. Risk factors for gestational diabetes : is prevention possible ? *Diabetologia* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-3979-3>
37. Donazar-ezcurra M, Burgo CL, Bes-rastrollo M. Primary prevention of gestational diabetes mellitus through nutritional factors : a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2017;1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-016-1205-4>
38. Luoto R, Laitinen K, Nermes M, Isolauri E. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth : a double-blind , placebo-controlled study. 2010;1792–9.
39. Celentano C. Effect of dietary myo-inositol supplementation in pregnancy on the incidence of maternal gestational diabetes mellitus and fetal outcomes: a randomized controlled trial. 2013;7058:1–6.
40. Babuš V. *Epidemiološke metode*. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2000. Str:118.
41. Hawkins JS, Lo JY, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Diet-treated gestational diabetes mellitus: comparison of early vs routine diagnosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(3):287.e1-287.e6.
42. Most OL, Kim JH, Arslan AA, Klauser C. Maternal and neonatal outcomes in early glucose tolerance testing in an obstetric population in New York city \*. 2009;37:114–7.
43. Koning SH, Hoogenberg K, Scheuneman KA, Baas MG, Korteweg FJ, Sollie KM, et al. Neonatal and obstetric outcomes in diet- and insulin-treated women with gestational diabetes mellitus: A retrospective study. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2016;16(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12902-016-0136-4>
44. Li Y, Ren X, He L, Li J, Zhang S, Chen W. Maternal age and the risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of over 120 million participants. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020;162:108044. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108044>
45. Balsells M, García-Patterson A, Solà I, Roqué M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: A systematic review and

- meta-analysis. *BMJ*. 2015;350(January):1–12.
46. Brown J, Alwan NA, West J, Brown S, Mckinlay CJD, Farrar D, et al. Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(5).
  47. Usami T, Yokoyama M, Ueno M, Iwama N, Sagawa N, Kawano R, et al. Comparison of pregnancy outcomes between women with early-onset and late-onset gestational diabetes in a retrospective multi-institutional study in Japan. *J Diabetes Investig*. 2020;11(1):216–22.
  48. Shub A, Chee T, Templeton A, Boyce D, McNamara C, Houlihan C, et al. Timing of diagnosis of gestational diabetes and pregnancy outcomes: A retrospective cohort. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2019;59(1):96–101.
  49. Boghossian NS, Yeung E, Albert PS, Mendola P, Laughon SK, Hinkle SN, et al. Changes in diabetes status between pregnancies and impact on subsequent newborn outcomes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2014;210(5):431.e1-431.e14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.12.026>
  50. Tieu J, Shepherd E, Middleton P, Crowther CA. Interconception care for women with a history of gestational diabetes for improving maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(8).
  51. Gou BH, Guan HM, Bi YX, Ding BJ. Gestational diabetes: Weight gain during pregnancy and its relationship to pregnancy outcomes. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(2):154–60.
  52. Fortner RT, Pekow P, Solomon CG, Markenson G, Chasan-Taber L. Prepregnancy body mass index, gestational weight gain, and risk of hypertensive pregnancy among Latina women. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2009;200(2):167.e1-167.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2008.08.021>
  53. Martino J, Sebert S, Segura MT, Garcia-Valdés L, Florido J, Padilla MC, et al. Maternal body weight and gestational diabetes differentially influence placental and pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):59–68.
  54. Roman AS, Rebarber A, Fox NS, Klauser CK, Istwan N, Rhea D, et al. The effect of maternal obesity on pregnancy outcomes in women with gestational diabetes. *J Matern Neonatal Med*. 2011;24(5):723–7.



10. ŽIVOTOPIS

Klara Ćosić, studentica 6.godine Medicinskog fakulteta u Osijeku na Sveučilišnom integriranom preddiplomskom i diplomskom studiju medicine.

**Osobni podaci:**

Datum i mjesto rođenja: 26. travnja 1996., Osijek

Adresa: Antuna Mandića 28, Tenja

Kontakt: 095 / 537 5280; [klara.cosic02@gmail.com](mailto:klara.cosic02@gmail.com)

**Obrazovanje:**

2003. – 2011. Osnovna škola Tenja, Tenja

2011. – 2015. Prirodoslovno matematička gimnazija Osijek, Osijek

2015. – 2021. Medicinski fakultet, Osijek – studij medicine

**Ostale aktivnosti:**

Demonstratura na katedri za Anatomiju 2017. – 2018.