

## GESTACIJSKI DIABETES MELLITUS

Violeta Mladenović<sup>1,4</sup>, Aleksandar Djukić<sup>1,4</sup>, Mirjana Varjačić<sup>2,4</sup>, Djuro Macut<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup>Centar za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Interna klinika, Klinički centar „Kragujevac“

<sup>2</sup>Ginekološko-akušerska klinika, Klinički centar „Kragujevac“

<sup>3</sup>Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije

<sup>4</sup>Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu

<sup>5</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

## GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

Violeta Mladenovic<sup>1</sup>, Aleksandar Djukic<sup>1</sup>, Mirjana Varjagic<sup>2</sup>, Djuro Macut<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Clinic for Internal Medicine, Clinical Center Kragujevac, Serbia

<sup>2</sup>Clinic for Gynecology and Obstetrics, Clinical Center Kragujevac, Serbia

<sup>3</sup>Clinic for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Clinical Center of Serbia, Serbia

### SAŽETAK

Gestacijski diabetes mellitus (GDM) definiše se kao bilo koji stepen glukoze intolerancije, sa početkom ili prvim pojavljivanjem tokom trudnoće i razvija se kada funkcija pankreasa žene nije dovoljna da prevaziđe dijabetogeno okruženje trudnoće. Faktori rizika za GDM su: anamneza makrozomije deteta u prethodnoj trudnoći, sindrom policističnih jajnika, trudnoćom izazvana hipertenzija, anamneza spontanih abortusa i neobjašnjiva mrtvorodenost, gojaznost, više od 25 godina starosti i anamneza GDM u prethodnim trudnoćama. Dijagnoza se postavlja izvođenjem OGTT-a sa 100 g glukoze u 24–28. nedelji gestacije (n. g.) i zasniva se na prisustvu dve ili više sledećih vrednosti: glikemija našte > 5,3 mmol/L, posle 1 h > 10,0 mmol/L, posle 2 h > 8,6 mmol/L, posle 3 h > 7,8 mmol/L. GDM se obično prezentuje u trećem trimestru trudnoće kada sazreva placenta, obično je blag i ne ugrožava život trudnice, ali hiperglikemija povećava fetalni morbiditet. Standardni pristup u lečenju GDM je insulinska terapija kod trudnica koje ne mogu da postignu zadovoljavajuću glikemijsku kontrolu dijetom, i to konvencionalna intenzivirana insulinska terapija u četiri dnevne doze. Preporuka Američke dijabetesne asocijacije je da se porođaj obavi tokom 38. n. g. Svrha prevencije i lečenja GDM nije samo normalizacija poremećenog metabolizma glukoze majke nego je i povećanje izgleda za adekvatan prenatalni, perinatalni i postnatalni razvoj dece majki sa GDM, kao i smanjenje metaboličkog i kardiovaskularnog rizika ove dece u kasnijem životu.

**Ključne reči:** trudnoća; poremećaji metabolizma glukoze; dijabetes, gestacijski.

Gestacijski diabetes mellitus (GDM) definiše se kao bilo koji stepen glukoze intolerancije, s početkom ili prvim pojavljivanjem tokom trudnoće (1, 2). Ova definicija ne uključuje samo žene kod kojih se dijabetes pojavljuje kao prolazni poremećaj tokom trudnoće i nestaje posle porođaja, već i one kod kojih se pojavljuje tip 1 dijabetesa (T1DM), kao novootkriveni u trudnoći, i traje i posle porođaja. Definicija se primenjuje bez obzira na to da li se

### ABSTRACT

Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as any degree of glucose intolerance with onset or first recognition during pregnancy, developing when pancreas function of women is not enough to transcend diabetic surroundings of pregnancy. Risk factors for GDM are: macrosomic babies in previous pregnancy, polycystic ovary syndrome, pregnancy induced hypertension, previous spontaneous abortion, inexplicable stillborn, previous GDM. The diagnosis of GDM is according to OGTT with 100g glucosae, usually during 24<sup>th</sup> to 28<sup>th</sup> weeks of gestation, based on two or more values: fasting blood glucose > 5.3mmol/L, after 1h > 10.0mmol/L, after 2h > 8.6mmol/L, after 3h > 7.8mmol/L. GDM usually appears in the third trimester when placenta matures, in general it is mild, and does not endanger women's health, but hyperglycemia increases fetal morbidity. Standard approach to GDM treatment is insulin therapy when women cannot achieve satisfying glycemic control with diet, usually with conventional intensive insulin therapy with four daily doses. American Diabetes Association recommends the delivery during the 38<sup>th</sup> week of gestation. The purpose of the prevention and treatment of GDM is not only normalization of the disturbed glucose metabolism in mother, but also the improvement of adequate prenatal, perinatal and postnatal development in children of mothers with GDM, as well as reducing metabolic and cardiovascular risk in these children later in life.

**Key words:** pregnancy; glucose metabolism disorders; diabetes, gestational.

koristi insulin ili samo dijeta u lečenju i ukoliko stanje perzistira i posle trudnoće. To ne isključuje mogućnost da se neprepoznata intolerancija glukoze ispoljila s trudnoćom (2, 3). GDM je obično blag i ne ugrožava život trudnice, ali hiperglikemija povećava fetalni morbiditet. Prema heterogenosti poremećaja koji se definiše kao hiperglikemija, Svetska zdravstvena organizacija je 1985. godine svrstala GDM u poseban tip dijabetesa (4, 5).

### ***Istorija dijabetesa u trudnoći***

Prva prospektivna studija o metabolizmu glukoze u trudnoći sprovedena je 1954. godine u Bostonu, kada je korišćen skrining sa 50 g glukoze. O'Sullivan je prvi upotrebio termin GDM 1961. godine. U to vreme su u SAD ustanovljeni kriterijumi za OGTT sa 100 g glukoze. Jorgen Pedersen je upotrebio termin GDM u svojoj monografiji 1967. godine, kada je prikazao da se poremećaj tolerancije glukoze tokom trudnoće vratio na normalu posle porođaja (6).

### ***Metabolizam u normalnoj i dijabetesnoj trudnoći***

Tokom trudnoće metabolizam majke se prilagođava tako da obezbedi kontinuirano snabdevanje za eksponencijalni rast fetusa. Među nutritivnim materijama koji prolaze placentu, glukoza je kvantitativno najznačajnija, a zatim su to amino-kiseline i vitamini. Glukoza je primarni energetski izvor za fetoplacentalna tkiva (7). Fetus ne sintetizuje glukoze, ali je koristi kao oksidativni supstrat. Ovo uzrokuje da fetalna glikemija u normalnim uslovima bude niža od majčine glikemije, dozvoljavajući pozitivni maternalno-fetalni glukozni gradijent, i olakšava placentalni transfer glukoze. Tokom trudnoće metabolizam raste za 15–26%, čime se podržavaju potrebe majke i razvoj fetusa. Kako trudnoća napreduje, metabolizam ugljenih hidrata se menja, što vodi ka povećanju sekrecije insulina. Kada pankreas nije u mogućnosti da kompenzuje povećanu potrebu za insulinom u trudnoći, nastaje GDM, koji rezultuje hiperglikemijom i hiperinsulinemijom (HI) majke i fetusa, što dovodi do nastanka komplikacija. Najčešća komplikacija je fetalna makrozomija, a zatim i hipoglikemija, eritrocitoza, hipokalcemija, hipomagnezijemija, hiperbilirubinemija, respiratorni distress (RDS) i neurološki poremećaji. Povećana je prevalencija kongenitalnih anomalija kod fetusa i spontanih pobačaja kod žena sa GDM sa lošom glikemijskom kontrolom. Pokazano je da je postprandijalna glikemija najvažnija varijabla koja utiče na kasniji rizik za nastanak neonatalne makrozomije (7).

### ***Patogeneza gestacijskog diabetes mellitus-a***

GDM se obično prezentuje u trećem trimestru trudnoće kada sazreva placenta (8). Glukoza prolazi placentu i stimuliše fetalnu produkciju insulina. S obzirom na to da mnogo trudnica sa GDM kasnije razvije DM tip 2, kao i da oba stanja ispoljavaju insulinsku rezistenciju (IR), neki autori (8) smatraju da oni predstavljaju sasvim određene tačke u kontinuumu glukozne intolerancije. GDM se razvija kada funkcija pankreasa žene nije dovoljna da prevaziđe dijabetogeno okruženje trudnoće. Mehanizmi koji vode razvoju GDM nisu jasno definisani, ali su verovatno povezani sa egzacerbacijom disfunkcije beta ćelije kod osoba genetski predisponiranih na alteraciju beta ćelije, koji favorizuju razvoj GDM. Gojaznost takođe

povećava IR (9). Nezavisno od mehanizama koji su uključeni, u GDM postoji relativni manjak insulina tokom perioda kada visoke potrebe za insulinom treba da kompenzuju IR koja se razvija u trećem trimestru trudnoće. Kada se razvije GDM, u majčinim tkivima gde je pruzimanje glukoze insulin zavisno, razvija se hiperglikemija. Zbog materno-placento-fetalnog transfera glukoze, koje je koncentraciono zavisno od stanja hiperglikemije majke, postoji pojačani placentalni transfer glukoze, tako da se razvija fetalna hiperglikemija i sekundarno HI. Pošto je insulin jedan od glavnih faktora rasta tokom fetalnog života, ova HI vodi do makrozomije i sekundarnih komplikacija, rođenja krupne bebe, perinealnih povreda i porođajnih trauma, uključujući distociju ramena. HI ostaje u novorođenačkom periodu i povećava rizik od hipoglikemije, jer se umbilikalno snabdevanje glukozom naglo prekida posle porođaja. Slična učestalost HLA-DR2, -DR3 i -DR4 antigena kod zdravih trudnica i onih sa GDM, kao i niska prevalencija markera autoimunske destrukcije beta ćelija u GDM, isključuju mogućnost da GDM ima autoimuno poreklo (9).

### ***Fetalni rast u normalnoj i dijabetesnoj trudnoći***

Organogeneza počinje tri nedelje posle fertilizacije i završava se 8. ili 10. n. g. Insulin majke ne prolazi placentu, a fetalne beta ćelije ne proizvode insulin do 12. n. g. (nedelja gestacije) (10). Dosadašnji rezultati nisu pokazali efekte GDM na organogenezu (9). Makrozomija se definiše kao telesna masa (TM) novorođenčeta > 4.000–4.500 g, ili kao plod krupan za gestacionu dob (large-for-gestational-age – LGA), što je veličina > 90 percentila. Fetus, izložen visokoj koncentraciji majčine glikemije, odgovara proizvodnjom veće količine insulina u svoju cirkulaciju. Kako insulin ima sličnosti sa hormonom rasta, to uslovljava nastanak fetalne makrozomije i povećane učestalosti carskog reza. U opštoj populaciji se rađa 12% makrozomne i LGA novorođenčadi i oko 20% kod trudnoća komplikovanih GDM-om (11, 12). Ustanovljeni faktori rizika za makrozomiju uključuju koncentraciju majčine glukoze, povećanu telesnu masu majke pre trudnoće i dob majke > 40 godina. Placenta je odgovorna za fetalnu gasnu razmenu, ishranu, izlučivanje ekskreta i produkciju hormona. Placente majki sa dijabetesom su teže i veće od onih bez dijabetesa, i mogu se takmičiti sa fetusom za kiseonik i nutritivne materije (12).

### ***Epidemiologija gestacijskog diabetes mellitus-a***

Prevalencija GDM varira sa prevalencijom T2DM (13). SZO je 1997. godine utvrdila da je prevalencija DM kod odraslih pokazala očekivani porast od 120%, odnosno da će broja obolelih sa 135 miliona u 1995. godini porasti na 300 miliona u 2025. godini (13). Oko 90% dijabetesa u trudnoći klasifikovano je kao GDM, 7% kao prethodno dijagnostikovano T2DM i 4% T1DM. Oko 7% svih

trudnoća se komplikuje GDM-om. Prevalencija se kreće od 1% do 14% svih trudnoća, u zavisnosti od populacione studije i zastupljenog dijagnostičkog testa (14). Sindrom policističnih jajnika (PCOS) značajan je faktor rizika za GDM, posebno sa postojanjem IR. Stepenn ponavljanja GDM (35–80%) pod uticajem je pariteta, indeksa telesne mase, rane dijagnoze GDM, potrebe za insulinom, dobijanjem u težini i intervalima između trudnoća (tabela 1). Hipertenzivni poremećaji u trudnoći i kasnije mogu biti češći kod žena sa GDM. Mogući mehanizam je IR (15).

Tabela 1. Faktori rizika za GDM

Aktuelna trudnoća	Dob (> 25 godina) ITM (prekomerna TM ili gojaznost) Rasa / etnička pripadnost Polihidramnion Suspektna makrozomija
Ginekološka anamneza	GDM u prethodnoj trudnoći Makrozomija u prethodnoj trudnoći Neobjašnjiva mrtvorodenost
Lična/porodična anamneza	DM2 kod prvih rođaka Sindrom policističnih jajnika Metabolički sindrom

#### **Detekcija i dijagnostičke strategije za gestacijski diabetes mellitus**

Skrining za GDM predstavlja izvođenje OGTT-a kod svih žena s faktorima rizika (FR). Ovi FR su prisutni kod oko 30% žena, ali ne razvijaju sve značajan poremećaj tolerancije glukoze tokom trudnoće, što znači da se mnoge žene nepotrebno testiraju, dok neke od onih koje razvijuju GDM ostanu neotkrivene (15). Skrining za GDM se obično radi 24–28. n. g. (16). Nekoliko FR je udruženo da bi se razvio GDM, a najčešći su: anamneza makrozomije deteta u prethodnoj trudnoći, TM na rođenju > 4.000 g, etnička pripadnost grupi s većom prevalencijom T2DM, PCOS, esencijalna hipertenzija ili trudnoćom izazvana hipertenzija, anamneza spontanih abortusa i neobjašnjiva mrtvorodenost, pozitivna porodična anamneza za diabetes kod rođaka u prvom kolenu, gojaznost (TM > 110% od idealne ili BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), više od 25 godina starosti, *acanthosis nigricans*, upotreba kortikosteroida, perzistentna glikozurija i anamneza GDM u prethodnim trudnoćama. Kod 50% trudnica sa GDM nisu ustanovljeni faktori rizika. Procenu rizika za GDM treba uraditi na prvoj prenatalnoj viziti (16, 17).

Glikemija našte (fasting blood glucose – FBG) > 7,0 mmol/L ili u toku dana > 11,1 mmol/l kriterijumi su za dijagnozu GDM, ukoliko se potvrdi sledećeg dana i odvrća od izvođenja bilo kog testa. U odsustvu ovog stepena hiperglikemije, evaluacija u smislu GDM kod žena s prosečnim ili povišenim rizikom treba da ide u jednom od sledeća dva pravca (17). Jednostepeni pristup – izvesti dijagnostički OGTT bez skrininga. Dvostepeni pristup: izvesti inicijalni skrining merenjem serumske ili plazma koncentracije glukoze 1 h posle primene 50 g glukoze (Glucose Challenge Test – GCT), a zatim izvesti dijagnostički OGTT u populaciji žena čiji je skrining test pozitivan. Kada je u pitanju dvostepeni pristup, granična vrednost za skrining je  $\geq 7,8$  mmol/L, koji identifikuje oko 80% žena sa GDM ili raste do 90% ukoliko je cut-off 7,2 mmol/L. Nažalost, nije postignut konsenzus o skrining i dijagnostičkim kriterijumima, tako da postoje dve različite strategije (18, 19, 20).

Univerzalni skrining test je postao vrlo popularan poslednjih godina. Američka asocijacija za diabetes (American Diabetes Association – ADA) i Američko udruženje ginekologa i akušera (American College of Obstetricians and Gynecologists Committee – ACOG) preporučili su primenu GCT od 24. do 28. n. g. Ova skrining metoda se pokazala senzitivnom (79%) i specifičnom (87%), ali je jedino prikladna u populaciji sa visokom prevalencijom diabetesa, ili za one sa povećanim rizikom, kao što su starije ili gojazne žene (18). Izvođenje OGTT-a je indikovano ako je glikemija našte > 6 mmol/l ili > 7 mmol/l 2 h posle obroka (3, 4, 17). Kriterijumi za dijagnozu GDM-a su kontroverzni što, uz lošu reproducibilnost testa, može objasniti nekonzistentne rezultate skrining programa. ACOG su zadržali OGTT sa 100 g glukoze, dok se u Evropi izvodi sa 75 g glukoze, prema preporukama SZO (17).

Kriterijum za dijagnozu GDM na osnovu 3 h OGTT postavljeni su na osnovu rada O’Sullivan i Mahana (6). Dijagnoza GDM se zasniva na prisustvu dve ili više sledećih vrednosti: glikemija našte > 5,3 mmol/L, glikemija posle 1 h > 10,0 mmol/L, glikemija posle 2 h > 8,6 mmol/L, glikemija posle 3 h > 7,8 mmol/L. Alternativno, neki centri se drže kriterijuma The National Diabetes Data Group (NDDG) koji su nešto liberalniji glikemija našte > 5,8 mmol/L, glikemija posle 1 h > 10,6 mmol/L, glikemija posle 2 h > 9,2 mmol/L, glikemija posle 3 h > 8,0 mmol/L (21).

Najnoviji dijagnostički kriterijumi (IADPSG) (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy) iz 2010. godine (1) na osnovu 2 h OGTT sa 75 g glukoze jesu: bar jedna vrednost veća od: glikemija našte > 5,1 mmol/L, glikemija posle 1 h > 10,0 mmol/L, glikemija posle 2 h > 8,5 mmol/L (tabela 2).

Tabela 2. Dijagnostički kriterijumi za GDM

	Unos glukoze	OGTT (glikemija u mmol/L)			Abnormalne vrednosti za dijagnozu GDM
		našte	1 h	2 h	
ADA	75 g	5,3	10,0	8,6	2 ili više
	100 g	5,3	10,0	8,6	
ADIPS	75 g	5,5		8,0	1
CDA	75 g	5,3	10,6	8,9	2 ili više
WHO	75 g	7,0		11,1	1
IADPSG	75 g	5,1	10,0	8,5	1 ili više

ADA – American Diabetes Association; ADIPS – Australasian Diabetes in Pregnancy Society; CDA – Canadian Diabetes Association; WHO – World Health Organisation, IADPSG – International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy

### Terapija gestacijskog diabetes mellitus-a

Timski rad je osnovni deo modernog lečenja trudnice sa dijabetesom.

### Insulinska terapija u gestacijskom diabetes mellitus-u

Lečenje trudnice sa GDM zavisi od vrednosti glikemijskog profila. Standardni pristup u lečenju GDM u Severnoj Americi i Evropi jeste insulinska terapija kod trudnica koje ne mogu da postignu zadovoljavajuću glikemijsku kontrolu dijetom i fizičkom aktivnošću (22). Primenjuje se humani insulin, s obzirom na to da proizvodi najmanje antitela i smanjuje rizik od oštećenja beta ćelija fetusa ili makrozomije. Režim insulinske terapije koji se najčešće primenjuje jeste konvencionalna intenzivirana insulinska terapija u četiri dnevne doze (cIIT). Ranije su se primenjivale i fiksne kombinacije kratkog i srednjedugo delujućeg humanog insulina u dve dnevne doze, koje danas imaju ograničenu ulogu (23). Ciljna vrednost FBG je 3,9-5,0 mmol/L, postprandijalne glikemije < 6,7 mmol/L, uz gornju prihvatljivu granicu od 7,5–7,8 mmol/L. Ne postoji konsenzus o tome kada treba započeti terapiju insulinom. Dva su pristupa u inicijaciji terapije insulinom, kada je FBG > 5 mmol/L) u dva ili više merenja tokom dve nedelje, ili kada je postprandijalna glikemija > 6,7 mmol/L (1, 24). ACOG je predložio da FBG od 5,3 mmol/L bude kriterijum za uvođenje ili podešavanje insulinske terapije kod žena sa GDM (1, 16, 17, 25, 26).

Cilj insulinske terapije u DM jeste imitiranje fiziološke sekrecije insulina tokom dana (27). S obzirom na to da insulinski preparati ne prolaze placentu, insulin je terapija izbora u lečenju GDM kada su vrednosti glikemije nezadovoljavajuće. Prandijalni brzodelujućii insulin primenjuje se da bi se kontrolisala postprandijalna hiperglikemija, a večernja doza dugodelujućeg insulina se daje kod postojanja hiperglikemije našte. Potrebe za insulinom rastu tokom trećeg trimestra, dok pri kraju trudnoće potrebe mogu pasti, što može da bude rani indikator placentalne insuficijencije. Preporučuju se česte

kontrole glikemije i korekcije doze insulina (27). Primena analoga insulina brzog dejstva je bezbedna, prevenira nastanak neonatalnih komplikacija i znatno poboljšava postprandijalne glikemije u odnosu na humane insuline, dok se o bezbednosti dugodelujućiih analoga i dalje diskutuje. Postoji zabrinutost u vezi s primenom glargina u trudnoći, zbog njegovog potencijalnog mitogenog efekta, posredovanog velikim afinitetom za IGF-1 receptor, koji je šest puta veći nego u prisustvu prirodnog insulina. Dok se ne utvrdi jasna bezbedna primena dugodelujućiih analoga u trudnoći, ova terapija se ne preporučuje (27, 28, 29). Hipoglikemija može, takođe, da prati trudnice sa GDM koje koriste insulinsku terapiju, tako da je značajno savetovati pacijentkinje kako da prepoznaju rane simptome i da sebi pomognu (30).

Brojne randomizovane multicentrične studije pokazale su da lečenje blagog GDM ne smanjuje učestalost ozbiljnih komplikacija udruženih sa dijabetesnom trudnoćom. U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF) studija nije pokazala postojanje razlike u perinatalnom ishodu ovakvih trudnoća. Međutim, zabeležena je značajna razlika u TM neonatusa (3.302 g vs 3.408 g) između grupe koja je dobijala insulin i kontrolne grupe (na dijeti) i učestalosti neonatusa težih od 4.000 g na rođenju (6% vs 14%). Nije bilo razlike u prijemu na intenzivnu negu, prevremenom porođaju, RDS ili potrebe za i. v. primenom glukoze. U maternalnom ishodu, intenzivno lečena grupa imala je značajniji procenat carskog reza (27% vs 34%). Distocija ramena bila je manje zastupljena kod intenzivno lečenih (2% vs 4%), kao i nastanak eklampsije i gestacijske hipertenzije (9% vs 14%). USPSTF je pokazala da lečenje GDM posle 24. n. g. poboljšava maternalni i neonatalni ishod (19). Langer je izneo rezultate prospektivne randomizovane studije na 2.450 žena sa GDM u kojoj su poredili konvencionalnu (suboptimalnu) i intenzivnu insulinsku terapiju. Te praćene grupe imale su niži perinatalni mortalitet od kontrolne grupe bez GDM. Intenzivna grupa je određivala glikemiju sedam puta dnevno i imala je sličan ishod kao kontrolna grupa, dok je

u konvencionalnoj grupi glikemija praćena samo 4 četiri puta dnevno i zabeležen je znatno veći procenat završavanja trudnoće carskim rezom i razvojem makrozomije. Intenzivan monitoring je vodio do toga da su pacijentkinje uzimale veće doze insulina (do 90 U/d) i imale niži procenat carskog reza i makrozomije (31). Suprotno navedenoj studiji, u Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project (THGDP) studiji nađeno je sniženje stepena makrozomije, ali ne i stepena carskog reza kod 145 intenzivirano lećenih žena (32). Tokom intenzivnog tretmana insulinom nađen je veći procenat hipoglikemije kod majke (17%) kao i niža incidencija neonatalne žutice i neonatalne hipoglikemije. Najubedljiviji podaci o efektima terapije GDM potiču iz Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) studije (22) gde je ispitivano 1.000 trudnica koje su ispunile kriterijum za GDM i koje su lećene dijatom, ili po potrebi insulinom u jednoj grupi, i standardnim praćenjem u drugoj. Cilj je bio da se postigne FBG do 5,5 mmol/L, a 2 h po obroku do 7,0 mmol/L. Nađena je incidencija ozbiljnih perinatalnih ishoda od 1% u intenzivno lećenoj grupi u odnosu na 4% među ženama sa standardnom negom. Preeklampsija je bila ređa u interventnoj grupi (12% vs 18%). Takođe, znaćajan nalaz je da je intenzivno tretirana grupa imala bolji kvalitet života i niži stepen depresije (22). Hyperglycaemia and adverse pregnancy outcomes (HAPO) studija je pokazala povezanost povećane koncentracije glikoze udružena sa telesnom masom novorođenćadi > 90 percentila, povećanom učestalosti carskog reza i nastanka neonatalne hipoglikemije. Uočena je udružena između majćine koncentracije glukoze i prevremenog porođaja, distocije ramena, preeklampsije i hiperbilirubinemije. Rezultati HAPO i ACHOIS studije sugerišu potrebu da se reevaluiraju standardi i kriterijumi za dijagnozu i terapiju hiperglikemije u trudnoći (12, 22). Rezultati THGDP i HAPO studije pokazali su linearnu korelaciju između koncentracije glikemije i neželjenih ishoda u trudnoći: carski rez, neonatalna makrozomija i preeklampsija kao i porast rizika za nastanak preeklampsije, potrebe za fototerapijom, maternalno i neonatalno ostajanje u bolnici posle porođaja (12).

#### **Primena oralnih antidijabetika u trudnoći**

Ranije studije s preparatima prve generacije sulfonilureje (SU) pokazale su da lek prolazi placentu u određenoj meri i da se javlja postpartalna neonatalna hipoglikemija. Studija sa gliburidom pokazala je da ovaj preparat SU druge generacije ne prolazi placentu. Efekti preparata SU su: supresija hepaticke produkcije glukoze, smanjenje glukotoksićnosti i poboljšanje insulinske sekrecije posle obroka. Primarni neželjeni efekat SU je hipoglikemija (33). Velika molekulska težina i druga hemijska svojstva gliburida su karakteristike zbog kojih je ovaj lek odobrila Food and Drug Administration (FDA) za klinićke studije u lećenju GDM. Studija koja je obuhvatila

više od 400 trudnica sa GDM pokazala je zadovoljavajuću glikemijsku kontrolu sa gliburidom. Kada su lećene u 2. i 3. trimestru ishod trudnoće je bio sličan trudnicama lećenim insulinom, i nije pokazano postojanje rizika po majku ili plod (27). Ispitivanjem 1.400 amerićkih ginekologa tokom 2004. godine pokazalo je da njih 13% zapoćinje lećenje GDM sa gliburidom kada nisu dovoljne dijeta i fizićka aktivnost (34).

Izveštaj iz 1960. godine pokazao je da metformin ne prolazi placentu. Bezbednost metformina tokom trudnoće potvrćena je u studijama gde je lećen infertilitet kod pacijentkinja sa PCOS, koji je, takođe, udružena sa IR. Studija Gluecka je pokazala da metformin znaćajno redukuje incidenciju pobaćaja u prvom trimestru među ženama sa GDM (35). Žene sa PCOS koje nisu obolele od dijabetesa lećene su prekonceptijski sa metforminom (2,5 g/d), imale su 10 puta manju incidenciju GDM (31% vs 3%) i rodile zdravu decu (30). Metformin moće redukovati IR u trudnoći, smanjiti porast težine majke, smanjiti koncentraciju glikoze kod majke i fetalnu HI, i posledićno redukovati neonatalnu gojaznost i porođajne traume (36). Široka upotreba metformina trebalo bi da saćeka rezultate bezbednosnog profila na fetus, s obzirom na to da fetalna koncentracija iznosi oko polovine koncentracije kod majke (30). Tako, i dalje postoji kontroverza o primeni OA tokom trudnoće, zbog ćega najveći broj agencija za lekove nije odobrio njihovu primenu (37, 38).

#### **Monitoring glikemije tokom trudnoće komplikovane dijabetesom**

Idealno, koncentraciju glukoze u krvi treba odrećivati preprandijalno i postprandijalno za sva tri obroka bar dva puta nedeljno. Životni vek eritrocita tokom trudnoće je skraćen na oko 90 dana, tako da nivo HbA1c u trudnoći odraćava glikemijsku kontrolu tokom nekoliko prethodnih nedelja. Ćešće merenje HbA1c tokom trudnoće moće se koristiti kao vodić za terapijsku odluku u trudnoći praćenju dijabetesom (16, 39).

#### **Vreme, naćin i monitoring porođaja**

GDM sam po sebi nije indikacija za carski rez ili za porođaj pre 38. n. g. Prolongiranje gestacije preko 38. n. g. povećava rizik za fetalnu makrozomiju (4). Loše kontrolisan dijabetes je udružena sa fetalnom pulmonalnom i hepatickom nezrelošću, sklonošću ka RDS i žutici. Smanjenje bola tokom porođaja je znaćajno zato što bolne kontrakcije uterusa izazivaju oslobađanje kateholamina, što vodi glikogenolizi i hiperglikemiji (40). Preporuka ADA je da se porođaj obavi tokom 38. n. g. kako bi se prevenirao dalji *in utero* rast kada je već postignuta zrelost (17). ACOG smatra da ne postoje dokazi koji podrćavaju porođaj pre 40. n. g. kod žena sa GDM (3). ACOG i ADIPS sugerišu razmatranje da se porođaj završi carskim rezom kada fetalna TM prelazi 4.250 g ili 4.500 g (41). Rođenjem se prekida dopremanje majćine glukoze ka novorođenćetu,

i s obzirom na stanje HI kod neonatusa, može se javiti hipoglikemija. Vrednost glikemije  $< 2,0$  mmol/L u terminu, ili  $< 1,4$  mmol/L kod prematurusa češće je udruženo s hiperglikemijom majke i infuzijom i. v. glukoze tokom porođaja; često je asimptomatska (30, 40, 42). Među pacijentkinjama sa GDM, njih 95% će postpartalno povratiti svoj normalni glikemijski status. U postpartalnom periodu, skrining na toleranciju glikoze treba izvesti 2–4 meseca posle porođaja. Na ovaj način se otkriva 3–5% žena koje će oboleti od dijabetesa i zahtevati dalje lečenje (17). Brojne opservacione studije pokazale su da potomstvo iz trudnoća sa GDM ima veći rizik od razvoja dijabetesnog fenotipa (31). S obzirom na to da je rizik za razvoj dijabetesa 50% i veći kod žena koje su imale GDM, treba sprovesti OGTT sa 75 g glukoze šest nedelja posle porođaja, a zatim ponavljati testiranje svake dve ili tri godine ukoliko je nalaz uredan (41). Prema ADA, posle šest nedelja od porođaja, pacijentkinja treba da bude reklasifikovana u neku od sledećih kategorija: (a) dijabetes, (b) narušena homestaza glikoze – *impaired fasting glucose* (IFG), (c) intolerancija glikoze – *impaired glucose tolerance* (IGT), ili (d) normoglikemija (4, 43).

### ZAKLJUČAK

GDM je obično blag i ne ugrožava život trudnice, ali višestruko povećava fetalni i neonatalni mortalitet i morbiditet. GDM je jedan od najčešćih poremećaja u trudnoći i udružen je s neželjenim zdravstvenim ishodom za majku i fetus. Rizik za neželjeni ishod raste sa stepenom hiperglikemije kod žena sa GDM. Efekti hiperglikemije kod majke udruženi su s razvojem metaboličkih problema, uključujući nastanak T2DM kod potomstva. U prevenciji dijabetesa promena životnog stila je verovatno efektivnija od farmakološke intervencije. Svrha prevencije i lečenja GDM nije samo normalizacija poremećenog metabolizma glukoze majke nego i poboljšanje izgleda za adekvatan prenatalni, perinatalni i postnatalni razvoj dece majki sa GDM, kao i smanjenje metaboličkog i kardiovaskularnog rizika kod te dece u kasnijem životu. Svim ženama s prethodnim GDM treba savetovati da redovno proveravaju toleranciju na glukozu, lipidni profil, TM i krvni pritisak. Zbog toga treba uspostaviti kontinuirani program praćenja žena s prethodnim GDM. Svakako su potrebna dalja istraživanja kako bi se u GDM ispitao uticaj različitih vidova intenzivne terapije, uključujući OA i insulin na individualni kratkoročni i dugoročni ishod novorođenčeta majke (44).

### ZAHVALNOST

Rad je deo doktorske disertacije prvog autora i Junior projekta Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu 28/12.

### LITERATURA

1. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676–82.
2. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the fourth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 (Suppl. 2): B161–B167.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 525–38.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35(Suppl. 1): S64–S71
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011 *Diabetes Care* 2011; 34: S11–S61
6. O'Hadden DR. History of diabetic pregnancy. In: Hod M, Jovanovic L, Di Renzo GC, de Leiva A, Langer O, eds. *Textbook of diabetes and pregnancy*. 2nd ed. London: Informa Healthcare, 2008; 1–8.
7. Herrera E, Ortega H. Metabolism in normal pregnancy. In: Hod M, Jovanovic L, Di Renzo G C, de Leiva A, Langer O, eds. *Textbook of diabetes and pregnancy*. 2nd ed. London: Informa Healthcare, 2008; 25–34.
8. Albareda M, Caballero A, Badell G, et al. Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1199–205.
9. Kasuga M. Insulin resistance and pancreatic beta cell failure. *J Clin Invest* 2006; 116: 1756–60.
10. King JC. Maternal obesity, metabolism and pregnancy outcomes. *Annu Rev Nutr* 2006; 26: 271–91.
11. Sempowski IP, Houlden RL. Managing diabetes during pregnancy. *Guide for family physicians*. *Can Fam Physician* 2003; 49: 760–67.
12. Hapo Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and adverse pregnancy outcomes. *N Eng J Med* 2008; 358: 1991–2002.
13. King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care* 1998; 21(suppl.2): B9–B13.
14. Cheung NW, Byth K. The population health significance of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2005–09.
15. Lazarus J. Medical disorders in pregnancy. In: Warrell D; Cox T, Benz E, Edward J, eds. *Oxford textbook of medicine*. Volumen 2. 4th ed. London: Oxford University Press, 2003: 1352–70.
16. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus (position statement). *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1): S88–S90.

17. Ryan EA. Diagnosing gestational diabetes. *Diabetologia* 2011; 54: 480–6.
18. Beerger H, Crane J, Farine D, et al. Screening for gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24: 894–912.
19. Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 380–92.
20. Canadian Diabetes Association 2008. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Gestational diabetes mellitus. Diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes* 2008; 32(Suppl 1): S168–S180.
21. National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services. Diabetes in America. 2nd ed. NIH publication 95–1468. Bethesda: National Diabetes Data Group of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, 1995.
22. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al; for 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.
23. Cheung W. The management of gestational diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 153–64.
24. Combs A, Moses R. Aiming at new targets to achieve normoglycemia during pregnancy. *Diabetes Care* 2011; 34: 2331–2
25. Hawkins JS. Glucose monitoring during pregnancy. *Curr Diab Rep* 2010; 10: 229–34.
26. Mladenovic V, Djukic A, Varjadic M, Macut D. Promena parametara glikoregulacije u gestacijskom diabetes mellitus-u u uslovima različitih pristupa uvođenju insulinske terapije. *Srp Arh Celok Lek* 2012; 140: 583–8.
27. Neshler R, Cerasi E. Modeling phasic insulin release: Immediate and time-dependent effects of glucose. *Diabetes* 2002; 51(Suppl 1): S53–S59.
28. Pettitt DJ, Ospina P, Kolaczynski JW, Jovanovic L. Comparison of an insulin analog, insulin aspart, and regular human insulin with no insulin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 183–86.
29. Hirsch I. Insulin analogs. *N Eng J Med* 2005; 352: 174–83.
30. Coustan D. Pharmacological management of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl 2): S206–S208.
31. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 989–97.
32. Sermer M, Naylor CD, Farine D, et al. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project: a preliminary review. *Diabetes Care* 1998; 21(Suppl 2): B33–42.
33. Langer O. Oral hypoglycemic agents in pregnancy: their time has come. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12: 376–83.
34. Gabbe SG, Gregory RP, Power ML, Williams SB, Schulkin J. Management of diabetes mellitus by obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 1229–34.
35. Glueck CJ, Goldenberg N, Wang P, Loftsring M, Sherman A. Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone, and development of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy. *Hum Reprod* 2004; 19: 510–21.
36. Vanky E, Zahlsen K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005; 83: 1575–78.
37. Brown F, Wyckoff J, Rowan J, Jovanovic L, Sacks D, Briggs G. Metformin in Pregnancy-Its time has not yet come. *Diabetes Care* 2006; 29: 485–486.
38. Rowan J, Hague W, Gao W, McIntyre HD. Glycemia and its relationship to outcomes in the metformin in Gestational Diabetes Trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 9–16.
39. Jovanovic L, Savas H, Mehta M, Trujillo A, Pettit D. Frequent monitoring of A1C during pregnancy as a treatment tool to guide therapy. *Diabetes Care* 2011; 34: 53–4.
40. Coustan DR. Delivery time, mode and management. In: Reece EA, Coustan DR, eds. *Diabetes mellitus in pregnancy*. New York: Churchill Livingstone, 1998: 234–55.
41. Stotland NE, Caughey AB, Breed EM, et al. Risk factors and obstetric complications associated with macrosomia. *Int J Gynecol Obstet* 2004; 87: 220–6.
42. Wendland E, Torloni M, Falavigna M, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes – a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2012; 12: 23. doi: 10.1186/1471-2393-12-23.
43. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, 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: 340–6.
44. Werner EF, Pettker CM, Zuckerwise L, et al. Screening for gestational diabetes mellitus: are the criteria proposed by the international association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups cost-effective? *Diabetes Care* 2012; 31: 529–35.