Trudnoća i porođaj uz dijabetes melitus ovisan o inzulinu u KBC Split

Praprotnik, Doris

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:585348

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Doris Praprotnik

TRUDNOĆA I POROĐAJ UZ DIJABETES MELITUS OVISAN O INZULINU U KBC SPLIT

Diplomski rad

Akademska godina 2015./2016.

Mentor: prof. prim. dr. sc. Damir Roje

Split, srpanj 2016.

Zahvaljujem se svojoj obitelji, osobito roditeljima, na neizmjernoj ljubavi, brizi i podršci kojom su me pratili kroz životni put.

Također izražavam zahvalnost svome mentoru prof.prim.dr.sc. Damiru Roji zbog nesebične pomoći, pristupačnosti i savjeta prilikom izrade ovog diplomskog rada.

SADRŽAJ

1. UVOD.....1
1.1. Fiziološke prilagodbe u trudnoći.....1
1.1.1. Prijenos glukoze kroz hemokorijalnoendotelnu membranu.....2
1.1.2. Povećana periferna rezistencija na inzulin u fiziološkoj trudnoći.....2
1.2. Fetalni rast.....3
1.2.1. Fiziologija fetalnog rasta.....3
1.2.2. Ocjena fetalnog rasta.....4
1.2.2.1. Visina fundusa i udaljenost fundus-simfiza.....4
1.2.2.2. Ultrazvuk u praćenju fetalnog rasta.....5
1.2.2.3. Biometrija prvog tromjesečja.....5
1.2.2.4. Biometrija drugog i trećeg tromjesečja.....5
1.2.2.5. Procjena fetalne mase.....6
1.2.2.6. Ostali ultrazvučni čimbenici udruženi s poremetnjama fetalnog rasta.....6
1.2.3. Porođajna masa kao kriterij ocjene rasta.....7
1.2.4. Porođajna masa u odnosu na dob trudnoće.....7
1.2.5. Ponderalni indeks.....8
1.3. Ubrzani fetalni rast.....8
1.4. Intrauterini zastoj rasta (IUGR).....9
1.4.1. Simetrični IUGR.....10
1.4.2. Asimetrični IUGR.....10

1.5. Pretilost kao javnozdravstveni problem.....10

1.6. Dijabetes melitus.....11

1.6.1. Dijabetes melitus ovisan o inzulinu (tip 1).....12

1.6.2. Dijabetes melitus neovisan o inzulinu (tip 2).....12

1.6.3. Ostali oblici dijabetes melitusa.....13

1.6.3.1. Gestacijski dijabetes.....13

1.7. Dijabetes melitus ovisan o inzulinu i trudnoća.....14

1.7.1. Specifičnosti metabolizma u trudnoći i dijabetes melitus ovisan o inzulinu.....14

1.7.2. Prekoncepcijska obrada žena s dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu.....15

1.7.3. Specifičnosti nadzora trudnoće uz dijabetes melitus ovisan o inzulinu.....15

1.7.4. Prehrana trudnica uz dijabetes melitus ovisan o inzulinu.....16

1.7.5. Liječenje dijabetes melitusa ovisnog o inzulinu u trudnoći.....17

1.7.6. Porođaj trudnica s dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu.....17

1.7.7. Babinje u žena s dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu.....18

1.7.8. Komplikacije vezane uz dijabetes melitus ovisan o inzulinu u trudnoći.....19

1.7.8.1. Komplikacije dijabetes melitusa ovisnog o inzulinu u trudnica.....19

1.7.8.2. Komplikacije dijabetes melitusa ovisnog o inzulinu u fetusa.....20

1.7.8.3. Komplikacije dijabetes melitusa ovisnog o inzulinu u porođaju.....20

1.7.8.4. Neonatalne komplikacije kod dijabetes melitusa ovisnog o inzulinu majke.....21

1.7.8.5. Komplikacije dijabetes melitusa ovisnog o inzulinu u babinju.....22

1.7.8.6. Fetalno programiranje.....22

2. HIPOTEZA.....24

3. ISPITANICE I POSTUPCI.....25

4. REZULTATI.....27

5. RASPRAVA.....36

6. ZAKLJUČAK.....40

7. LITERATURA.....41

8. SAŽETAK.....47

9. SUMMARY.....49

10. ŽIVOTOPIS.....51

1. UVOD

1.1. FIZIOLOŠKE PRILAGODBE U TRUDNOĆI

Trudnoća je razdoblje tijekom kojega buduća majka doživljava niz fizioloških i psiholoških promjena kako bi se prilagodila samoj trudnoći, omogućila rast i razvoj djeteta, pripremila za porođaj i dojenje. Svi se sustavi u tijelu trudnice prilagođavaju potrebama trudnoće. Krvotvorni sustav povećava volumen krvi, sastav plazme i koncentraciju krvotvornih stanica. Srce i velike krvne žile se anatomski prilagođavaju naraslom volumenu krvi, a bitna promjena je i porast minutnog volumena majčina srca. Zbog toga su volumen cirkulirajuće krvi i koagubilnost povećani, a fibrinoliza je usporena. Važno je bubrežno zadržavanje natrija u količini potrebnoj za zadržavanje dovoljne količine vode, odnosno porast volumena krvi i izvanstanične tekućine. Djelovanjem progesterona peristaltika uretera se usporava, a tonus njihove muskulature smanjuje. Kao posljedica toga javlja se hidronefroza u 80 – 90 % trudnica. Zbog podizanja dijafragme funkcionalni rezidualni kapacitet i izdisajni rezervni volumen pluća su smanjeni. Disanje se ubrzava, a udisajni kapacitet povećava unatoč anatomskim promjenama (1). Tijekom trudnoće dolazi i do promjena u metabolizmu hranjivih tvari koje, pripremajući majku za laktaciju, istovremeno podržavaju rast i razvoj fetusa. U prvoj, anaboličkoj polovici trudnoće nakuplja se oko 3,3 kg masti u majčinim zalihama, a ostatak od 0,5 kg pohranjuje se u fetusu. Gomila se otprilike 900 g bjelančevina. Brza stopa rasta fetusa u drugoj polovici trudnoće diktira promjene u metabolizmu trudnice pa on dijelom može biti i kataboličan. Iskorištava se rezervna mast i povećava rezistencija na inzulin. Nakon obroka u trudnice su više vrijednosti glukoze, inzulina, slobodnih masnih kiselina i triglicerida, a snižen je podražaj za glukoneogenezu, glikogenolizu i ketogenezu. Nakon gladovanja se glukoza u krvi smanjuje brže i jače no izvan trudnoće jer je iskorištavaju posteljica i fetus, a kapacitet za glukoneogenezu je manji (2).

1.1.1. Prijenos glukoze kroz hemokorijalnoendotelnu membranu

Jedna od važnih uloga posteljice jest prijenos kisika i hranjivih tvari (primarno glukoze) fetusu te izlučivanje otpadnih tvari metabolizma koje od ploda prelaze u majku. Transport glukoze kroz placentu se odvija u smjeru koncentracijskog gradijenta i posredovan je molekulama glukoznog transportera GLUT1 i GLUT3, koje su smještene na sinciciotrofoblastu. Takav mehanizam nije vezan isključivo uz posteljicu, jer se na jednak način glukoza prenosi kroz endotel svih krvnih žila čovjeka. Spomenuti transporteri su ovisni o natriju, a neovisni o inzulinu (3). Transporteri reguliraju transport fenomenom ograničenja brzine koji je određen njihovim kapacitetom, pa na ukupnu količinu prenesenih molekula znatno više utječe vrijeme nego koncentracijski gradijent. Promjena potrošnje glukoze metabolizmom fetusa mijenja koncentracijsku razliku čime je jedan od ključnih regulatora prijenosa glukoze (4).

1.1.2. Povećana periferna rezistencija na inzulin u fiziološkoj trudnoći

U metabolizmu ugljikohidrata sudjeluje više hormona, kao što su: inzulin, hormon rasta (HGH), glukagon, glukokortikoidi, epinefrin, norepinefrin, tiroksin i drugi. Za vrijeme trudnoće dolazi do promjena u koncentraciji tih hormona, a pojavljuju se i novi, kao što su humani placentni laktogen (HPL) i korionski gonadotropin (hCG) (1). Glukoza prolazi kroz posteljicu olakšanom difuzijom. Fetusu treba oko 11 g glukoze/kg tjelesne mase. Istu količinu glukoze trebaju posteljica i maternica. U zdravih trudnica glukoza natašte pada na vrijednosti 3,3 do 3,9 mmol/l. Sniženje iznosi 10 – 20 %. Nastaje zbog poboljšane utilizacije glukoze te potrebe za fetus, maternicu i posteljicu (3). Vrijednosti glukoze sat vremena nakon jela u trudnica se povećavaju od 7,2 do 7,8 mmol/l, što je posljedica antiinzulinskih hormona. Srednja vrijednost amplitude iznosi 2,5 mmol/l. Tolerancija glukoze poboljšava se u ranoj trudnoći, zbog utjecaja humanog korionskog gonadotropina (hCG). Nakon dvadesetog tjedna zbog utjecaja antiinzulinskih hormona progresivno se smanjuje tolerancija glukoze. Maksimanlno povišenje glukoze nakon

oralnog opterećenja kasni za 20 minuta u usporedbi s ranom trudnoćom. U zdravih trudnica sekrecija inzulina se povećava. Vrijednosti inzulina su u zdrave trudnice prije jela povišene, to više što je viša dob trudnoće. Učinkovitost inzulina se smanjuje za 50 - 70 %, što je evidentan dokaz povećanja inzulinske rezistencije u zdravih trudnica. I u zdravih se trudnica metabolizam ugljikohidrata kreće u smjeru dijabetesa. Tolerancija glukoze se pogoršava, što znači da trudnoća ima dijabetogeni utjecaj (4).

1.2. Fetalni rast

Za vrijeme prenatalnog rasta tjelesna masa fetusa od oplođene jajne stanice do samog porođaja povećava se oko šest milijardi puta, pa je tako prenatalno razdoblje ujedno i razdoblje najintenzivnijeg rasta čovjeka. Prosječni dnevni prirast tjelesne mase ljudskog fetusa tijekom trudnoće iznosi 12,5 g. Porast tjelesne mase fetusa kroz trudnoću nije ujednačen. Najintenzivniji rast odvija se u zadnjem tromjesečju kada fetus ostvaruje preko dvije trećine ukupnog rasta (5).

1.2.1. Fiziologija fetalnog rasta

U rastu i razvoju fetalnog organizma razlikujemo tri faze staničnog rasta. Međusobno se razlikuju po vremenu u kojem se u trudnoći pojavljuju te po procesima koji ih karakteriziraju. Nakon spajanja sa spermijem, oplođena se jajna stanica brzo počinje dijeliti. Upravo je to intenzivno dijeljenje i odnosno povećanje broja stanica osnovna značajka prve faze rasta. Taj tip staničnog rasta nazivamo hiperplazijom. Idući prema sredini trudnoće intenzitet mitotičkih dioba u organizmu fetusa sve je manji, a počinje prevladavati proces povećanja veličine stanica. Takav tip staničnog rasta nazivamo hipertrofičnim. Obzirom na navedene tipove staničnog rasta, razlikujemo tri faze rasta fetalnog organizma:

1. prvu fazu karakterizira proces hiperplazije

2. u drugoj fazi izmjenjuju se hiperplastični s hipertrofičnim staničnim rastom

3. u trećoj fazi prevladava hipetrofični stanični rast (5).

Oko 28. tjedna počinje razdoblje maksimalnog fetalnog rasta. Rast je linearan, a iznosi oko 30 g na dan, odnosno 200 - 230 g na tjedan (6). Nakon 34. tjedna prestaje proliferacija stanica posteljice, a nakon 36. tjedna započinju regresivne promjene posteljice. Kao posljedica navedenih promjena u posteljici, a s time i smanjene dostupnosti hranjivih tvari počinje nakon 38. tjedna fiziološko usporavanje rasta (4).

1.2.2. Ocjena fetalnog rasta

Danas osnovu praćenja rasta fetusa čini ultrazvučna biometrija. Od koristi je i mjerenje udaljenosti fundus-simfiza koji veliki broj porodničara rutinski određuje kod svakog ginekološkog pregleda u trudnoći (5).

1.2.2.1. Visina fundusa i udaljenost fundus-simfiza

Palpacija maternice i fetusa stara je klinička metoda za procjenu veličine i rasta ploda. Pri toj metodi koriste se fiksne točke trbuha trudnice (X = ksifoidni nastavak, P = pupak, S = simfiza) i u obliku razlomka označava visina dna maternice u odnosu na njih. Metoda nije dovoljno precizna. Udaljenost u poprečnim prstima od pupka neke žene jako ovisi o njenoj visini. Veličina maternice može biti promijenjena ne samo zbog većeg ploda, već i zbog veće količine plodove vode, pri višeplodnoj trudnoći te kod tumora maternice (5).

Mjerenje udaljenosti fundus-simfiza dodatna je fizikalna metoda koja može točnije procijeniti rast fetusa. Obično se dlanom lijeve ruke označi fundus maternice, desnom rukom na dlan dovede početak krojačkog metra, zatim prsti lijeve ruke preuzimaju početak metra, a desnom rukom se produžuje vrpca do simfize i prstima određuje granica gornjeg ruba i prednje plohe te očita udaljenost u centimetrima. Mnemotehnički je metoda vrlo jednostavna, jer između 16 i 36 tjedana broj navršenih tjedana odgovara broju cm, a zaokružena standardna devijacija iznosi 2 cm (7).

1.2.2.2. Ultrazvuk u praćenju fetalnog rasta

Redoviti ili probirni pregledi podrazumijevaju najmanje tri pregleda tijekom trudnoće, a od kojih svaki ima svoju posebnu namjenu i sadržaj. Raspoređeni su ovim slijedom: prvi pregled obvezno u razdoblju između 10. i 14. tjedna, drugi pregled između 18. i 22. tjedna, te treći pregled između 30. i 34. tjedna (7).

1.2.2.3. Biometrija prvog tromjesečja

U prvom tromjesečju u sklopu ultrazvučne biometrije određuje se veličina gestacijske vrećice (*engl.* gestational sack- GS), zatim žumanjčane vrećice (*engl.* yolk sack - YS), te udaljenost tjeme-zadak (*engl.* crown-rump length - CRL), a u sklopu ranog probira na kromosomske anomalije i nuhalni nabor (*engl.* nuchal translucency - NT) (5). Osnovni biometrijski pokazatelj jest tjeme - zadak, a smatra se i najtočnijim mjerljivim parametrom za procjenu dobi trudnoće. Biološka varijacija duljine embrija je tada vrlo mala, pa je i mogućnost fizioloških odstupanja i pogrješaka pri mjerenju mala. Od sedmog tjedna trudnoće udaljenost tjeme - zadak bilježi porast od oko 1 mm na dan. Kad dosegne duljinu od 12 mm, glavica se embrija može jasno razlikovati od trupa. Nakon 12. tjedna, zbog fleksije fetalne kralježnice, smanjuje se točnost mjerenja (8).

1.2.2.4. Biometrija drugog i trećeg tromjesečja

U drugom i trećem tromjesečju određuje se biparijetalni promjer (*engl.* biparietal diameter - BPD), opseg glavice (*engl.* head circumference - HC), opseg trbuha (abdominal circumference- AO) i duljina natkoljenične kosti (*engl.* femur length - FL). Na osnovu tih mjerenja računalnom obradom dobiva se procjena fetalne tjelesne mase. Opsežnija

biometrija može uključiti i određivanje okcipitofrontalnog promjera, opsega donjeg dijela prsnog koša i duljinu nadlaktice (7).

1.2.2.5. Procjena fetalne mase

Na temelju BPD-a, opsega glavice, opsega trbuha i duljine natkoljenične kosti procjenjuje se fetalna masa (7). Dvije su najčešće formule: Handlock II, koja uključuje opseg trbuha, duljinu natkoljenične kosti i biparijetalni promjer, te Campbell Wilkin formula koja uključuje samo opseg trbuha. Postoje i mnoge druge formule za izračunavanje fetalne mase. Campbell Wilkin metoda pokazuje statistički značajnu razliku između procijenjene i stvarne tjelesne mase ploda, što navodi na zaključak kako ta metoda nije pouzdana. Zbog dokazane točnosti i najmanje pogreške u ultrazvučnoj procjeni fetalne mase ploda, Handlock II metoda se najčešće koristi (9).

1.2.2.6. Ostali ultrazvučni čimbenici udruženi s poremetnjama fetalnog rasta

U sklopu ultrazvučne biometrije može se procijeniti količina plodove vode. U kliničkoj je praksi najbolje prihvaćena metoda po Phelanu i suradnicima. Phelan je u praksu uveo određivanje indeksa plodove vode (*engl.* AFI - amniotic fluid index) koje se provodi između 36. i 42. tjedna trudnoće. Prema izvornoj tehnici mjerenja ukupni se indeks izračunava zbrajanjem veličina četiriju okomitih džepova plodove vode. Oni se mjere u točno određenim kvadrantima maternice: dva gornja kvadranta nalaze se desno i lijevo iznad pupka, a dva donja kvadranta desno i lijevo ispod pupka. Važno je napomenuti da su izrađeni precizni normogrami indeksa plodove vode u centimetrima za svaki tjedan trudnoće, te da je osobito važno pri mjerenju izdvojiti „slobodne džepove“ plodove vode koji ne sadržavaju fetalne dijelove ili pupčanu vrpcu (10). Polihidramnij označava AFI veći od 25. Povezan je s malformacijama koje uvjetuju nedostatnu resorpciju i cirkulaciju plodove vode, Rh i druge imunizacije te sve oblike dijabetes melitusa. AFI manji od 5 označava oligohidramnij i povezan je s povećanim rizikom za

intrauterini zastoj rasta, fetalnom ugroženošću, prenošenjem, anomalijama bubrega i urotrakta, te prijevremenim prsnućem vodenjaka (7).

Ultrazvukom se procjenjuje veličina i debljina posteljice. Poremećaji pojedinih razdoblja razvoja posteljice povezuju se s nizom poremećaja trudnoće kao što su prijevremeni porođaj, preeklampsija, usporenje djetetova rasta i slično (3).

1.2.3. Porođajna masa kao kriterij ocjene rasta

Porođajna masa prva je izmjerena masa nakon rođenja. Masu treba izmjeriti unutar prvog sata od porođaja. Normalna masa novorođenčeta rođenog u terminu iznosi 2500 - 4000 grama. Niska (mala) porođajna masa jest masa manja od 2500 grama (do uključujući i 2499 grama). Vrlo niska (mala) porođajna masa jest ona manja od 1500 g (do uključujući i 1499 g). Izrazito niska (mala) porođajna masa jest ona od 500 do 1000 g (do uključujući i 999 g). U skupinu djece niske porođajne mase ubrajamo djecu s vrlo niskom i izrazito niskom porođajnom masom (svu djecu s manje od 1500 g) (11). Novorođenče teže od 4000 grama naziva se makrosomnim (12).

1.2.4. Porođajna masa u odnosu na dob trudnoće

Percentilne krivulje slikovito prikazuju rast fetusa u odnosu na dob trudnoće, tako što na apscisi prikazuju dob trudnoće, a na ordinati porođajnu masu. Razlikuju se u odnosu na dob trudnoće, spol fetusa i paritet. Percentilne vrijednosti mogu se prikazati i tablično, pri čemu se uglavnom navode rubne percentile 5., 10. te 90. i 95., te središnja 50. percentila. Prave vjerodostojne percentilne krivulje fetalnog rasta moguće je dobiti tek nakon 22. tjedna (5). Normalan rast fetusa podrazumijeva porođajnu masu unutar 10. i 90. percentile. Novorođenčad s porođajnom masom ispod 10. centile smatra se malom ili hipotrofičnom, a novorođenčad s porođajnom masom iznad 90. centile velikom ili hipertrofičnom (13).

1.2.5. Ponderalni indeks

U novorođenčadi i dojenčadi umjesto indeksa tjelesne mase koristi se ponderalni indeks koji više odgovara odnosima u toj dobi. Vrijednosti ispod 2,32 i iznad 2,85 upućuju na disproporcionalni rast (6). Ponderalni indeks nije ovisan o spolu, paritetu, socioekonomskom statusu ili pripadnosti etničkim skupinama. On se računa tako da se porođajna masa u gramima podijeli s duljinom ploda na treću potenciju i pomnoži sa 100 (14). Obzirom na dobivene vrijednosti novorođenčad je podijeljena na onu niskog (< 10.centile; novorođenačka mršavost), urednog (10. - 90. centile; simetričan rast) i visokog PI (> 90.centile; novorođenačka pretilost). Određivanjem ponderalnog indeksa, uspoređujući dobivene i očekivane vrijednosti tjelesne mase djeteta, uočeno je da 40 % novorođene djece koja su nakon rođenja proglašena zaostalom u rastu nemaju asimetričan odnos mase i duljine. Eventualno usporenje rasta u njih može biti rezultat konstitucijskih, genetskih ili čimbenika simetričnog IUGR-a, a ne neiskorištenog potencijala rasta zbog posteljičine prehrambene insuficijencije (15).

1.3. Ubrzani fetalni rast

Pojam makrosomija upućuje na povećanu tjelesnu masu. Arbitrarno se novorođenačka makrosomija definira tjelesnom masom iznad 4000 grama u terminu, a dijete veliko za dob (*engl.* LGA - large for gestational age) iznad 90 percentila za određenu dob trudnoće. Etiologija fetalne makrosomije je multifaktorska. Više od 60 % makrosomne novorođenčadi rađa se u trudnoćama koje nemaju jasnih rizičnih čimbenika za fetalnu makrosomiju, odnosno metabolička kontrola trudnica je adekvatna (12). U trudnica dijabetičarki, hiperglikemija potiče fetalnu gušteraču na prijevremeno sazrijevanje uz posljedičnu hiperplaziju ß-stanica gušterače i fetalnu hiperinzulinemiju koja je odgovorna za povećanu tjelesnu masu i visceromegaliju u novorođenčeta. Kronična hiperinzulinemija u fetusa iz dijabetičkih trudnoća izaziva povećanu ukupnu tjelesnu masu uz umjereno povećanu duljinu trupa i selektivnu organomegaliju koja je rezultat hipertrofije tkiva osjetljivih na inzulin. U pravilu, hiperplastični su potkožno tkivo, jetra, pluća, slezena, nadbubrežne žlijezde, skeletna muskulatura, prsna žlijezda i

gušterača. Iz eksperimentalnih modela poznato je da je za razvoj makrosomije potrebno svega tri tjedna hiperinzulinemijskog stanja. Zbog organomegalije novorođenče nije samo veliko, nego ima i disproporcionalno velik trup u odnosu na mjere glavice. Organomegalija se najvećim dijelom temelji na hiperplaziji, a ne na hipetrofiji. Makrosomno novorođenče ima šira ramena i veći promjer ekstremiteta, smanjeni omjer opsega glavice i širine ramena, veće vrijednosti kožnog nabora i veću proporciju masti u ukupnoj težini. Učestalost neonatalnih kompikacija je češća u skupini disproporcionalne / asimetrične / metaboličke makrosomije u odnosu na proporcionalnu / simetričnu / konstitucijsku makrosomiju (14). Pravodobno prepoznavanje makrosomne novorođenčadi važno je zbog prevencije porođajnih komplikacija kao što su distocija ramena, frakture, porođajna asfiksija i neurološka oštećenja. Ultrazvučna procjena je danas najčešće primjenjivana metoda, a temelji se na matematičkom izračunu iz vrijednosti biparijetalnog promjera, opsega glavice, opsega trbuha i duljine natkoljenične kosti. Aproksimacija tjelesne težine temelji se na različitim matematičkim formulama koje ujedno uzimaju u obzir i trajanje trudnoće (16).

1.4. Intrauterini zastoj rasta (IUZR)

Pod pojmom intrauterinog zastoja u rastu razumijevamo usporenje rasta fetusa čiji je potencijal za rast veći od izmjerenog. Pritom izmjereni rast označuje očekivane, odnosno normalne vrijednosti fetalnog rasta koje nalazimo u određenoj populaciji. Intrauterini rast fetusa rezultanta je djelovanja genskog potencijala i potpore za rast koju fetus dobiva od posteljice i majke. Poremećaj u njegovu rastu može izazvati bilo koji čimbenik koji kompromitira jednu od ovih dviju varijabli (6). Prema tome, uzrok poremećaja u rastu fetusa može biti u samom fetusu ili izvan njega i djelovati u smislu smanjenja nutritivne potpore. U rastu i razvoju fetalnog organizma možemo razlikovati tri faze staničnog rasta. Posljedice djelovanja izvanjskog čimbenika ovisit će o dominantnome trenutku djelovanja izvanjske nokse, odnosno o tipu staničnog rasta u trenutku djelovanja nokse (5).

1.4.1. Simetrični IUZR

Ako je noksa djelovala vrlo rano u trudnoći, u vrijeme intenzivnog dijeljenja stanica, oštećenjem jednoga broja stanica smanjit će se osnova iz koje će se dalje razvijati fetus. To će rezultirati rođenjem djeteta čiji su svi organi jednakomjerno smanjeni. Klinički, govorimo o simetričnom tipu zastoja u rastu fetusa (6).

1.4.2. Asimetrični IUZR

Djelovanje nokse u kasnijoj fazi trudnoće u kojoj dominira hipetrofični rast stanica, omogućit će povećanje stanica nekih fetalnih organa. Zahvaljujući obrambenom prirodnom mehanizmu, vitalno važni organi, kao što su mozak, srce i nadbubrežne žlijezde fetusa će dobivati povećanu količinu krvi. Njihov će rast biti normalan na štetu ostalih organa. Takvo novorođenče će pokazivati nesklad u veličini pojedinih organa i dijelova organizma. Klinički se takva novorođenčad prepoznaje po nerazmjerno većoj glavici s obzirom na tijelo, dok im je duljina tijela neznatno smanjena u odnosu prema eutrofičnoj novorođenčadi. U takvim slučajevima govorimo o asimetričnom tipu zastoja u rastu fetusa (6).

1.5. Pretilost kao javnozdravstveni problem

Pretilost je stanje prekomjerna nakupljanja masnoga tkiva u organizmu. Indeks tjelesne mase (*engl.* body mass index - BMI), tj. omjer tjelesne težine (kg) i kvadrata visine (m^2) osobe dobro korelira s masom masnoga tkiva. Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), osoba ima prekomjernu tjelesnu masu ako je BMI veći od 25 kg/m^2, a pretila je ako BMI iznosi više od 30 kg/m^2. Proporcionalnu građu označava indeks tjelesne mase između 18,5 i 24,9 kg/m^2 (17). U Hrvatskoj prekomjernu tjelesnu težinu ima 57,7 %, a pretilo je 24,2 % građana (18). Prevalencija pretilosti u zadnjih trideset godina se udvostručila. Nekoć vezana samo uz visoko razvijene zemlje,

sad postaje sve češća u srednje i nisko razvijenim zemljama (19). Pretilost je udružena s povećanjem zdravstvenih rizika u obliku dijabetesa, osteoartritisa, kardiovaskularnih bolesti, apneje tijekom spavanja, karcinoma dojke i reproduktivnih poremećaja (20). Brojni istraživači su pokazali da je povećani odnos obujma struka i obujma bokova (*engl.* Waist – to - Hip Ratio; WHR) udružen s razvojem pretilosti, s nastankom inzulinske rezistencije, hiperinzulinemije i s različitim poremećajima na razini reprodukcijskih hormona (21, 22). Primjer toga je slučaj u sindromu policističnih jajnika (*engl.* Polycystic Ovary Syndrome; PCOS). Iowa Women's Health Study je jedna od studija koja je pokazala da je povećani WHR udružen s češćim menstrualnim poremećajima i s većom prevalencijom neplodnosti (23). Studija Hartza i sur., pokazala je činjenicu da je pretilost žena u dobi od 23 godine udružena s većom stopom neplodnosti u odnosu na žene s normalnom tjelesnom masom (33,6 % naprama 18,6 %) (24). Slično je pokazano i u studiji Grodsteina i sur. na velikoj populaciji anovulatornih, neplodnih žena koje su imale tek nešto veći indeks tjelesne mase od normale (BMI > 26,9 kg/m²). Kada je analiziran BMI, došlo se do zaključka da visoki BMI (33,1 kg/m²) u skupini naizgled normalnih žena koje su bile u programu donorske inseminacije, smanjuje izglede za trudnoću (OR 0,43) (25). Stoga je potpuno jasna udruženost povećane tjelesne mase s višom stopom neplodnosti. U pretilih trudnica mogućnost prirođenih anomalija ploda raste sa stupnjem pretilosti. Iste imaju povećan rizik za razvoj preeklapmsije i gestacijskog dijabetesa (26).

1.6. Dijabetes melitus

Dijabetes melitus (DM) je stanje kronične hiperglikemije obilježeno poremećenim metabolizmom ugljikohidrata, proteina i masti. Bolest karakteriziraju akutne metaboličke te kasne komplikacije na velikim i malim krvnim žilama, živcima te bazalnim membranama različitih tkiva. Nastaje zbog apsolutnog ili relativnog manjka inzulina, inzulinske rezistencije, povećana stvaranja glukoze te prekomjerna djelovanja hormona sa suprotnim učinkom od inzulina. Tip 1 (autoimuni) i tip 2 (neautoimuni) šećerne bolesti su najčešći oblici šećerne bolesti. U skupinu posebnih tipova šećerne bolesti, u prošlosti nazivanih tzv. sekundarnim dijabetesom, nalazimo raznorodne uzroke nastanka (20).

1.6.1. Dijabetes melitus ovisan o inzulinu (tip 1)

Dijabetes melitus ovisan o inzulinu kronična je autoimuna bolest nastala zbog nepovratne, uglavnom autoimune, destrukcije ß - stanica, a napreduje do potpunog manjka inzulina. Zbog toga je potrebna nadoknada inzulina za preživljenje. Što ranije u životu počne, to je proces brži. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, u Republici Hrvatskoj prevalencija iznosi 9,9 % (27). U Hrvatskoj godišnje rađa oko 50 bolesnica s DM ovisnim o inzulinu, što znači da je učestalost 1/1000 (28). Predispozicija za nastanak bolesti određena je genom koji se nalazi na šestom kromosomu i koji je združen s HLA sustavom: HLA - DP, DQ, i DR. 40 % žena s DM ovisnim o inzulinu ima i DR3 i DR4. Konačna ekspresija autoantitijela u osoba s DM ovisnim o inzulinu rezultat je genetskih, ali i okolišnih čimbenika kao što su virusne infekcije, kemijski toksini, pa čak i proteini iz mlijeka. Dijabetes melitus najčešće se pojavljuje u osoba bijele rase, unutar koje prednjače skandinavske zemlje. U osoba žute rase rijetko se pojavljuje. Rizik nastanka DM ovisnog o inzulinu u djece rođene od majki sa DM ovisnim o inzulinu iznosi 1 - 3 %. Rizik je veći i iznosi 6 % ako otac boluje od iste bolesti. Ako oba roditelja imaju DM tipa 1, vjerojatnost da će i djeca oboljeti iznosi čak 20 %. Novootkriveni bolesnici s DM ovisnim o inzulinu obilno mokre (poliurija), žeđaju (polidipsija), imaju pojačani apetit (polifagija) te brzo mršave. U žena se ponekad javlja svrbež spolnih organa, postoji progresivni umor, smanjena je opća otpornost organizma, a mogu biti prisutni i gnojni prištići i ekcem na koži (20).

1.6.2. Dijabetes melitus neovisan o inzulinu (tip 2)

Dijabetes melitus tipa 2 nastaje zbog neosjetljivosti (rezistencije) tkiva na inzulin. Zbog toga postoji pojačana potreba za inzulinom i relativna slabost ß - stanica da odgovore na tu pojačanu potrebu. Ovaj je tip najučestaliji oblik šećerne bolesti. U populaciji bijelaca čini 85 – 90 % bolesnika. U ostalim populacijama najmanje 95 % bolesnika boluje od tog tipa bolesti. Zabrinjava činjenica sve češće pojavnosti u mlađim dobnim skupinama, čak i u djece (29). Rizični čimbenici za nastanak DM tipa 2 jesu starija dob, pretilost, obiteljska anamneza, prekomjerna prehrana i smanjena tjelesna

aktivnost. Nasljedna komponenta u DM tipu 2 vrlo je izražena. Djeca roditelja s DM tipom 2 imaju povećan rizik za nastanak bolesti, a ako bolest imaju oba roditelja, rizik je 40 %. Znatna je razlika u prevalenciji DM tipa 2 među različitim etničkim skupinama i geografskim regijama. Mnogi bolesnici s tipom 2 nemaju karakteristične simptome, a bolest se otkrije slučajno pri laboratorijskoj dijagnostici zbog drugih bolesti. Nemali broj bolesnika dozna za bolest tek kada se razviju kasne komplikacije šećerne bolesti (npr. retinopatija, infarkt miokarda, gangrena) (20).

1.6.3. Ostali oblici dijabetes melitusa

U akromegaliji, feokromocitomu i Cushingovu sindromu može se uz pojavu glukagonoma i somatostatinoma pojaviti i šećerna bolest. Pri uzimanju kortikosteroida, tiazida, hormona štitnjače i propranolola može se javiti smanjeno podnošenje glukoze, a poslije i prava šećerna bolest. U skupinu ostalih oblika šećerne bolesti svrstavamo i tzv. adultni oblik šećerne bolesti mladih osoba (*engl.* maturity onset diabetes of the young - MODY), obilježen autosomnim oblikom nasljeđivanja, ranim nastankom hiperglikemije i smanjenim lučenjem inzulina (20).

1.6.3.1. Gestacijski dijabetes

Gestacijski dijabetes (GDM) je svaki dijabetes koji se prvi put dijagnosticira u trudnoći. Definicija uključuje ranije neprepoznat dijabetes i poremećenu toleranciju glukoze (IGT). Najčešće nastaje u drugom tromjesečju trudnoće zbog porasta inzulinske rezistencije. Pojavljuje se u 3 – 8 % trudnoća (30). Dijagnoza se postavlja obzirom na nalaz oGTT testa sa 75 g glukoze. Različite udruge koriste različite inačice oGTT testa i granične vrijednosti za postavljanje dijagnoze gestacijskog dijabetesa. Najčešće su u upotrebi ona Svjetske zdravstvene organizacije (*engl.* World Health Organization; WHO) s dva određivanja koncentracije glukoze u krvi trudnice: natašte i nakon dva sata kada su granične vrijednosti 7 mmol/l odnosno 7,9 mmol/l (31). Zadnjih godina sve više se koriste preporuke postavljene prema rezultatima HAPO studije s tri mjerenja: natašte, u 60. i u

120. minuti nakon opterećenja glukozom. Prema ovoj studiji, natašte bi vrijednosti trebale biti veće od 5,1 mmol/l, sat vremena nakon opterećenja sa 75 g glukoze veće od 10 mmol/l i veće od 8,5 mmol/l dva sata nakon opterećenja glukozom za dijagnozu gestacijskog dijabetesa (32).

1.7. Dijabetes melitus ovisan o inzulinu i trudnoća

Dijabetička trudnoća predstavlja izazov dijabetolozima, porodničarima i pedijatrima diljem svijeta. To je važan medicinski, socijalni i ekonomski problem. Broj trudnica sa dijabetes melitusom dijagnosticiranom bilo prije ili tijekom trudnoće se povećava. Ne tako davno žene sa DM ovisnim o inzulinu bile su obeshrabrene u pogledu majčinstva zbog visoke stope kroničnih dijabetičkih komplikacija, teške kontrole glikemije i lošeg ishoda trudnoće. Sada većina njih može planirati trudnoću i roditi zdravo dijete (33). Klasifikacija dijabetesa u trudnoći koju je predložila Priscile White prije 50 godina još uvijek se primjenjuje. Ona pomaže u prikazu epidemioloških podataka i komplikacija dijabetesa (12).

1.7.1. Specifičnosti metabolizma u trudnoći i dijabetes melitus ovisan o inzulinu

Glukoza se slobodno transportira kroz posteljicu putem olakšane difuzije. U prisutnosti majčine hiperglikemije velike količine dolaze do fetusa vodeći do fetalne hiperinzulinemije. Rezultat je prekomjeran fetalni rast i/ili makrosomija. Osim hiperglikemije, visoke razine drugih metaboličkih tvari, poput slobodnih masnih kiselina i aminokiselina, također mogu povećati fetalnu sekreciju inzulina i dovesti do makrosomije (12). U drugom i trećem tromjesečju trudnoće, pod djelovanjem humanog placentnog laktogena (HPL), dolazi do povećanja inzulinske rezistencije. Kliničke posljedice su produžena postprandijalna hiperglikemija, hiperlipidemija i hiperaminoacidemija. Promjene u odlaganju glukoze i u kinetici inzulina zamijećene u trudnica imaju posebnu važnost za trudnice s pregestacijskim dijabetesom. Izrazita hipoglikemija može se pojaviti u ranoj trudnoći, periodu kada su inzulinske potrebe snižene u usporedbi sa stanjem prije

trudnoće i u drugoj polovici trudnoće. To može biti opasno stanje s ozbiljnim posljedicama za majku i za fetus (34).

1.7.2. Prekoncepcijska obrada žena sa dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu

Mnoge komplikacije dijabetes melitusa mogu se prevenirati poboljšanjem majčinog zdravlja prilikom prekoncepcijske obrade. Cilj je postići normoglikemiju neposredno prije trudnoće, čime se umanjuje rizik od spontanih pobačaja, kongenitalnih malformacija, rađanja makrosomne djece i neonatalnih komplikacija (12). Prekoncepcijska obrada uključuje obradu kardiovaskularnog i urogenitalnog sustava, funkcije štitnjače, određivanje dnevnog profila glukoze, ginekološki pregled, početak korištenja nadomjeska folne kiseline i edukaciju o prehrani (35). Dok se ne postigne vrijednost HbA1c < 7 %, ne preporuča se trudnoća, jer se samo tako može smanjiti učestalost komplikacija (36).

1.7.3. Specifičnosti nadzora trudnoće uz dijabetes melitus ovisan o inzulinu

Cilj je antenatalne skrbi o dijabetičkim trudnicama postići normoglikemiju s neznatnim povišenjem glukoze nakon jela i blagim sniženjem razine glukoze tijekom noći, odnosno postići što manju razliku između najviših i najnižih vrijednosti glukoze u krvi majke (37) . Optimalne su vrijednosti glukoze u trudnoći manje od 5,0 mmol/l natašte i od 7,8 mmol/l nakon jela. Učestalost određivanja koncentracije glukoze ovisi o teškoći kontrole glikemije. Dnevno je potrebno četiri do osam određivanja glukoze. Jedanput mjesečno treba odrediti HbA1c, koji daje najbolju informaciju o metaboličkoj kontroli posljednjih osam tjedana. Trudnice sa DM ovisnim o inzulinu imaju visoku učestalost spontanih pobačaja ako je glikozilirani hemoglobin u prvom tromjesečju viši od 12 %, ili ako je srednja vrijednost glukoze natašte viša od 6,7 mmol/l. Nadalje, potrebno je kontrolirati prehranu i terapiju inzulinom (33). Skrb o trudnicama sa DM ovisnim o inzulinu nije ograničena samo na kontrolu glikemije. Ona uključuje i kontrolu arterijske hipertenzije, disfunkcije štitnjače, nadomjesnu terapiju folnom kiselinom i, ukoliko je

potrebno, nadzor i liječenje mikrovaskularnih komplikacija kao što su retinopatija i nefropatija. Kompletna obrada i nadzor trudnica koje u terapiji koriste inzulin trebala bi se provoditi u perinatalnim centrima više razine (12).

1.7.4. Prehrana trudnica uz dijabetes melitus ovisan o inzulinu

Dobra kontrola glikemije savjesnom kontrolom prehrane važan je dio skrbi za dijabetičnu trudnoću. Trudnicama s dijabetesom savjetuje se da podijele svoj kalorijski unos u nekoliko obroka, osobito što se tiče ugljikohidrata. Ponekad se preporuča redukcija ugljikohidrata za vrijeme doručka kako bi se ograničila jutarnja postaprandijalna hiperglikemija (33). Preporučeni dnevni kalorijski unos uključuje 40 – 50 % ugljikohidrata, 20 – 30 % masti i 30 % proteina, uz standardni kalorijski unos od 35 kcal po kilogramu tjelesne mase (38). U nas se najčešće primjenjuje ADA (American Dietetic Association) sustav za izračunavanje potreba za makronutrijentima i energetskog unosa. Hrana je prema tom protokolu raspoređena u šest skupina. Svaka skupina sadržava namirnice istih obilježja što se tiče sastava i energetske vrijednosti. Razlike su jedino u težini namirnice u istoj skupini. Važan je raspored obroka, najmanji vremenski razmak između obroka iznosi četiri sata. Dio ugljikohidrata u obrocima treba biti ravnomjeran. Važno je smanjiti unos masti, osobito kolesterola. S obzirom na to da djeca žena s dijabetesom imaju povećan rizik za anomalije neuralne cijevi, one kao i ostale rizične skupine trebaju dodavati prehrani 5 mg folata na dan, te 4 tjedna prije planirane trudnoće (39).

U fiziološkoj trudnoći dolazi do povećanja vrijednosti C - peptida u zdravih trudnica, što je posebno izraženo u trudnica sa dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu. Povišena koncentracija C - peptida udružena je sa značajnim smanjenjem hipoglikemijskih epizoda, vrijednosti HbA1c i mikrovaskularnih komplikacija. Istraživanja su pokazala da vitamini D i E, nikotinamid i polinezasićene masne kiseline (omega - 3 masne kiseline) mogu imati zaštitni utjecaj (40).

1.7.5. Liječenje dijabetes melitusa ovisnog o inzulinu u trudnoći

Liječenje je potrebno svakoj trudnici sa dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu. Trudnice sa DM ovisnim o inzulinu nemaju endogenog inzulina i zbog toga im treba davati inzulin radi regulacije glikemije i sprječavanja ketoacidoze. Bolesnice sa DM ovisnim o inzulinu prije trudnoće su imale normalnu osjetljivost na inzulin. U trudnoći se razvija inzulinska rezistencija što je razlog povećane potrebe za inzulinom tijekom trudnoće (2). Inzulin je terapija izbora za bilo koji tip dijabetesa u trudnoći. Većina inzulinskih preparata koji se danas koriste pokazali su se sigurnima i učinkovitima u kontroli glikemije tijekom trudnoće. Potrebe inzulina progresivno rastu od 0,7 , 0,8 , 0,9 do 1,0 jedinica po kilogramu tjelesne težine trudnice tijekom prvog, drugog i trećeg tromjesečja. Kratkodjelujući analozi inzulina optimalni su u trudnoći jer reduciraju postprandijalne oscilacije glikemije i preveniraju preprandijalnu hipoglikemiju. Mnoga istraživanja dokazala su da kratkodjelujući analozi inzulina ne mogu prijeći posteljicu (34). Do nedavno je srednjedugodjelujući inzulin jedini bio odobren kao onovna terapija inzulina i standard u njezi dijabetičnih trudnica. Međutim, može doseći vršne koncentracije 4 - 8 sati nakon injiciranja i pokazuje veliku varijabilnost među bolesnicama, što dovodi do povećanog rizika za hipoglikemiju između obroka i tijekom noći. Dugodjelujući analozi inzulina nemaju prolongiranu vršnu koncentraciju poput srednjedugodjelujućih i smatra se da rjeđe uzrokuju hipoglikemiju, osobito tijekom noći. Pacijentice mogu birati između inzulinske injekcije 4 - 7 puta dnevno prije obroka i prije spavanja (*engl.* multiple daily injection - MDI) i kontinuirane supkutane inzulinske infuzije uz pomoć inzulinske pumpice (41).

1.7.6. Porođaj trudnica s dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu

Trudnoća se može dovršiti vaginalno ili carskim rezom. Posljednjih se godina povećao broj carskih rezova. Prema istraživanju Al - Qahtani i suradnika, broj vaginalnih porođaja u Engleksoj manji je od 25 %. Navode kako više od polovice carskih rezova u dijabetičkih trudnica nije elektivno. U njihovom istraživanju dokazali su da maternice dijabetičarki imaju mnogo manju amplitudu i trajanje kontrakcije u odnosu na kontrolnu

skupinu. Miometrij dijabetičarki odgovara na oksitocin, ali nikad ne doseže istu razinu odgovora kao u zdravih rodilja (42).

U Hrvatskoj se preporuča dovršenje trudnoće s navršenih 39 tjedana, carskim rezom ili vaginalnim putem, ovisno o indikacijama. Pri vaginalnom porođaju potrebno je održavati GUK između 5 i 7 mmol/l, pratitit GUK svaka 2 sata, uz infuziju glukoze i inzulina, izbjegavanje hipoglikemije i kontinuiranu kardiotokografiju. Pri elektivnom carskom rezu ordinira se infuzija glukoze i inzulina (43).

1.7.7. Babinje u žena s dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu

U žena sa dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu babinje je izuzetno osjetljivo razdoblje. Tijekom trudnoće postupno se povećavaju potrebe za inzulinom zbog antagonističkog djelovanja antiinzulinskih hormona kao što su humani placentni laktogen, hormon rasta te enzimi koji razgrađuju inzulin unutar posteljice. Njihova se koncentracija naglo smanjuje nakon porođaja i raste osjetljivost na inzulin. Zato su dijabetičarke sklone hipoglikemiji osobito u prvih 48 - 72 sati nakon porođaja. Većina dijabetičarki nakon porođaja treba manje doze inzulina uz redovite kontrole vrijednosti koncentracije glukoze. Loše regulirana glikemija može uzrokovati i dehidraciju kao posljedicu osmotske poliurije. Dehidracija se povezuje sa smanjenim koncentracijama laktoze i kalija u mlijeku te povišenim koncentracijama natrija i klora (44).

Trudnice s DM ovisnim o inzulinu susreću se s nizom problema prilikom započinjanja laktacije u usporedbi sa zdravim trudnicama. Iako se dojenjem smanjuje koncentracija glukoze u plazmi i dalje je važno provoditi odgovarajuću inzulinsku terapiju koja obično iznosi 25 % vrijednosti terapije izvan trudnoće. Otprilike 0,6 jedinica po kilogramu tjelesne mase na dan (postpartalna masa) je uobičajena potreba. Vrlo je važno da dijabetičarke redovito uzimaju manje obroke nakon dojenja i tome prilagode terapiju inzulinom, s ciljem izbjegavanja hipoglikemijskih epizoda (45).

1.7.8. Komplikacije vezane uz dijabetes melitus ovisan o inzulinu u trudnoći

Dijabetes u trudnoći donosi brojne probleme za majku i za dijete. Loša metabolička kontrola u dijabetičkih trudnica združena je s povećanim rizikom spontanih pobačaja, preeklampsije, rađanja djece s kongenitalnim malformacijama, mrtvorođene, asfiktične i makrosomne djece, a češća je i neonatalna smrtnost. Perinatalni ishod pogoršavaju i brojne druge komplikacije tijekom trudnoće. Dobrom metaboličkom kontrolom učestalost komplikacija se izjednačava sa zdravom populacijom trudnica (46).

1.7.8.1. Komplikacije dijabetes melitusa ovisnog o inzulinu u trudnica

Dijabetične trudnice imaju znatno češće urogenitalne i respiracijske infekcije, a češće su i infekcije rane i puerperalni endometritis. Kronična hipertenzija je također česta komplikacija dijabetesa. U trudnoći može doći do pogoršanja hipertenzije i proteinurije odnosno razvoja nakalemljene preeklampsije, što povećava perinatalni mortalitet i morbiditet. Preeklampsija se pojavljuje čak u 20 % dijabetičkih trudnoća (46).

Dijabetična se nefropatija pojavljuje u oko 5 % dijabetičnih trudnica. Ona povećava rizik od ostalih komplikacija poput progresivnog kroničnog bubrežnog zatajenja tijekom ili nakon nje, pogoršanje vaskularnih bolesti i povećanje incidencije hipertenzivnih poremećaja kao što su gestacijska hipertenzija, preeklampsija i HELLP sindrom (47).

Dijabetička ketoacidoza je rijetkost. Pojavljuje se u manje od 1 % slučajeva, ali je ozbiljna komplikacija. Predisponirajući čimbenici za ketoacidozu su hiperemeza, infekcije, nesuradljivost trudnice, zatajenje inzulinske pumpe, ß - simpatikomimetici, kortikosterodi i loša metabolička kontrola (48).

1.7.8.2. Komplikacije inzulin ovisnog dijabetesa u fetusa

Karakteristika dijabetičke trudnoće je ubrzan fetalni rast i rađanje makrosomnog djeteta. Stalna prekomjerna ponuda glukoze fetusu dovodi do stimulacije ß - stanica gušterače i posljedično do prekomjerne proizvodnje inzulina. Rezultat toga je hiperplazija i hipertrofija svih stanica i tkiva osim središnjeg živčanog sustava. S druge strane, dijabetičke trudnice koje su razvile hipertenziju i preeklampsiju zbog insuficijencije posteljice imaju nisku koncentraciju glukoze i inzulina što rezultira usporenjem fetalnog rasta. Dijabetična embriopatija (kongenitalne malformacije i spontani pobačaj) nastaje zbog poremećenog metabolizma prvih osam tjedana trudnoće. Najčešće su malformacije srca i krvnih žila, i središnjeg živčanog sustava, koje su često letalne. Povišen rizik od strukturnih anomalija postoji za skeletne malformacije, anomalije lica, urogenitalnog i gastrointestinalnog trakta (46).

U antenatalnoj dijagnozi fetalnih malformacija određujemo razinu HbA1c u prvom tromjesečju, serumski α - fetoprotein između 15 i 18 tjedana trudnoće i ultrazvučne preglede tijekom trudnoće. Perinatalna ultrazvučna dijagnostika omogućava učinkovito i sve ranije otkrivanje kongenitalnih malformacija i poremećenog rasta fetusa u trudnoći, uz aktivni nadzor fetusa (49).

1.7.8.3. Komplikacije dijabetes melitusa ovisnog o inzulinu u porođaju

Zbog nagomilavanja masnog tkiva između lopatica i na trbuhu, kao i zbog manje glave u odnosu na tijelo, mogu u vaginalnom porođaju lako zapeti ramena makrosomnog djeteta dijabetičarki. Češće ozljede u porođaju su prijelom ključne kosti, ozljeda brahijalnog pleksusa i freničnog živca. Češća je i perinatalna asfiksija. Zbog toga se sve veći postotak dijabetičkih trudnoća završava carskim rezom (50). Prema istraživanju Persson i suradnika preeklampsija i porođaj carskim rezom su češći kod trudnica dijabetičarki u odnosu na opću populaciju. Mrtvorođenost, perinatalna smrtnost i ostale

komplikacije također imaju veću stopu nego kontrolna skupina. Povećan je rizik vrlo rano rođene djece (< 32 tjedna trudnoće) i incidencija makrosomije (51).

1.7.8.4. Neonatalane komplikacije kod dijabetes melitusa ovisnog o inzulinu majke

Tipično novorođenče dijabetičarke je debelo, pletorično, okrugla lica debeljuškastih obraza i dlakavih uški (hypertrichosis pinnae). Ono je povećane tjelesne mase, veće duljine, ali ne proporcionalno povećanju mase, i stopala djeluju kraća. Glava je manja u odnosu na težinu i duljinu djeteta, jer rast mozga nije povećan (50).

Hiperglikemični fetus ne tolerira hipoksiju zbog povećane akumulacije mliječne kiseline što dovodi do teškog oštećenja mozga. Istraživanjem fetalnog metabolizma glukoze nađene su u terminskih fetusa dijabetičnih trudnica visoke razine glukoze i inzulina, čimbenika rasta sličnog inzulinu 1 (*engl.* insulin - like growth factor 1 – IGF - 1) i istodobno nizak pH, niži pO2, povišen pCO2, niske standardne bikarbonate i povišen deficit baza. Na temelju toga može se zaključiti da majčina hiperglikemija dovodi do fetalne hiperglikemije, hipoksije i acidoze (12).

Novorođenčad dijabetičkih majki susreće se s brojnim komplikacijama. Hipoglikemija kao najčešća metabolička komplikacija nastaje zbog hiperinzulinemije već 30 minuta nakon porođaja. U nedostaščadi ili asfiktične novorođenčadi problem su nedovoljne ili istrošene rezerve glikogena. Hipoglikemija u njih nastupa 2 - 4 sata po rođenju i traje 2 i više dana, ovisno o hranjenju. Hipokalcemija praćena hipomagnezijemijom je drugi česti metabolički poremećaj i nalazi se u 15 - 30 % novorođenčadi dijabetičarki. Hiperbilirubinemija se češće pojavljuje u novorođenčadi dijabetičarki zbog policitemije i pojačane destrukcije eritrocita, i češćih prijevremenih porođaja. Uz majčin dijabetes, plućna se zrelost ploda postiže u kasnijim tjednima trudnoće pa je rizik hijalinomembranske bolesti 5 do 6 puta veći u odnosu na plod iz normalne trudnoće (50).

1.7.8.5. Komplikacije dijabetes melitusa ovisnog o inzulinu u babinju

Učestalost mastitisa, apscesa dojke, endometritisa, urinarnih i drugih infekcija povećana je u žena s dijabetesom. Parenhimatoznu upalu dojke najčešće uzrokuje Staphyloccocus aureus te streptokoki. Endometritis je najčešće sijelo puerperalne infekcije i obično je uzrokovan Escherichiom coli i streptokokima skupine B te različitim vrstama anaerobnih mikroorganizama kao što je Bacterioides species. Urinarne infekcije su tri puta češće u populaciji dijabetičarki nego u normalnoj populaciji. U slučaju loše kontrole dijabetesa povećana je učestalost simptomatske vaginalne kandidijaze.

Rizik za tromboembolijske komplikacije najveći je u babinju, osobito ako govorimo o najtežoj komplikaciji- plućnoj emboliji (44).

Žene dijabetičarke sklone su i naglim promjenama koncentracije inzulina pa stoga i čestim hipoglikemijskim epizodama osobito tijekom prvog tjedna nakon porođaja te neposredno nakon dojenja (46).

1.7.8.6. Fetalno programiranje

Brojne promjene u trudnoći utječu na rast, diferencijaciju i sazrijevanje stanica fetusa. Čimbenici intrauterinog života ne utječu samo na perinatalni ishod, već imaju važnu ulogu u razvoju mnogih bolesti u djece i u odrasloj dobi. Tako je poznato da su djeca pretilih trudnica češće i sama pretila u djetinjstvu i adolescenciji. Dijelom je to utemeljeno genetskom predispozicijom, ali sve više istraživanja potvrđuje teoriju o fetalnom programiranju. Evidentan je utjecaj promjene stupanja DNA metilacije i mRNA modifikacija tijekom intrauterinog života na razvoj pretilosti i mnogih drugih kroničnih bolesti (52). Nekoliko je načina zbog kojih ove promjene postaju trajne: promjena broja stanica, klonalna selekcija određenog tipa stanica u tkivima, i različiti obrasci ekspresije određenih gena. Genska ekspresija je regulirana pomoću takozvanih epigenetskih oznaka na DNA, koje uključuju metilne grupe i histone. Ove se oznake razlikuju među tkivima, dopuštajući stanicama sa istim genetskim kodom funkcionalne varijacije u fenotipu. Obrasci DNA metilacije većim su dijelom uspostavljeni tijekom embriogeneze, fetalnog

razvoja i ranog postnatalnog života i osjetljivi su na nutritivne čimbenike. Tako ove promjene mogu dovesti do promjene u fenotipu fetusa ili do poremećene regulacije metabolizma, koja se javlja ranije ili kasnije tijekom života (53).

2. HIPOTEZA

1. Učestalost trudnica s dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu u splitskom rodilištu manja je od 1 %.

2. Trudnice sa DM ovisnim o inzulinu imaju češće komplikacije od zdravih trudnica.

3. Porođaji trudnica sa DM ovisnim o inzulinu češće se dovršavaju carskim rezom.

4. Porođaji trudnica sa DM ovisnim o inzulinu češće se induciraju nego porođaji zdravih trudnica.

5. Trudnice sa DM ovisnim o inzulinu češće rađaju makrosomnu djecu.

6. Trudnice sa DM ovisnim o inzulinu češće rađaju hipertrofičnu djecu.

7. Znakovi fetalne patnje češće se javljaju u trudnica sa DM ovisnim o inzulinu.

3. ISPITANICE I POSTUPCI

Organizacija studije: Retrospektivno istraživanje

Ispitanice: Sve trudnice sa dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu koje su rodile od prosinca 2009. godine do prosinca 2015. godine.

Mjesto ispitivanja: Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Split

Metode prikupljanja podataka: Podaci su dobiveni popisnom metodom iz Protokola hladnog prijema u Kliniku i iz Rađaonskog protokola Klinike. Prvo su prikupljeni podaci o hospitalizacijama trudnica sa dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu od rujna 2009. godine do studenog 2015. godine. Zatim su tome dodani podaci iz Rađaonskog protokola. Obzirom da su neke trudnice hospitalizirane u 2015. godini, a rodile su u 2016. godini, one su također uključene u istraživanje.

Iz istraživanja su *a priori* isključene višeplodove trudnoće. Mrtvorođenih i malformiranih plodova u rodilja s dijabetesom tipa 1 nije bilo.

Kontrolnu skupinu čine porođaji zdravih trudnica upisani u Rađaonski protokol Klinike koji zadovoljavaju kriterije uključenja i isključenja, popisani neposredno nakon pojedine ispitanice.

Glavne mjere ishoda: Promatrana su obilježja majki i novorođenčadi.

Obilježja majki: Dob, paritet, proteini u urinu, povišen krvni tlak, preeklampsija.

Obilježja novorođenčadi: dob trudnoće u trenutku porođaja, spol, tjelesna masa i duljina, prezentacija, ponderalni indeks, vitalnost prema APGAR ljestvici, te prisutnost mekonijske plodove vode, pupkovine oko vrata, polihidramnija ili oligohidramnija.

Dob trudnoće prikazana je u navršenim tjednima izračunatim prema zadnjoj menstruaciji i korigiranim prema ultrazvučnom nalazu iz prvog tromjesečja ukoliko je razlika bila veća od tjedan dana. Paritet majki podijeljen je na prvorotke i višerotke. Porođajna masa je mjerena neposredno po porođaju na vagi (Libela Celje, Slovenia), a vrijednost je zaokružena na najbližu 50 gramsku vrijednost. Duljina novorođenčadi je

mjerena u formacijskom koritu i zaokružena na vrijednost najbližeg centimetra. Za ocjenu fetalnog rasta korišteni su standardi Klinike (15). Prema porođajnoj masi u odnosu na dob trudnoće, spol i paritet majki novorođenčad je podijeljena na hipotrofičnu (< 10. centile), eutrofičnu (10. - 90. centile) i hipertrofičnu (> 90. centile). Ponderalni indeks (PI) je izračunat prema formuli: PI (g/cm3) = porođajna masa (g) / porođajna visina^3 (cm^3). Obzirom na dobivene vrijednosti novorođenčad je podijeljena na onu niskog (novorođenačka mršavost), urednog i visokog PI (novorođenačka pretilost) (55).

Prikazan je način dovršenja trudnoće, epiziotomije, prisutnost pratnje, učestalost epiduralne anestezije i trudnoća potpomognutih metodom in vitro fertilizacije i embrio transfera (IVF s ET). Zabilježeni su i eventualni prethodni carski rezovi u višerotki.

Statistička raščlamba podataka: Kolmogorov-Smirnov testom utvrdili smo pravilnu raspodjelu podataka. U obradi rezultata korišten je Studentov t - test za nezavisne uzorke i $\chi 2$ test. Vrijednost $P < 0,05$ je uzeta kao granica statističke značajnosti. Statistička analiza je napravljena računalnim programom MedCalc.

4. REZULTATI

U Protokolu hladnog prijema Klinike zabilježen je prijem 87 trudnica od rujna 2009. do prosinca 2015. godine, od čega ih je 70 nađeno i u Rađaonskom protokolu. Ostalih 17, koje nisu nađene u Rađaonskom protokolu, isključene su iz istraživanja. Time je ukupan uzorak sačinjavao 70 trudnica, s tim da su sve bile barem jednom hospitalizirane.

U Tablici 1. prikazana su obilježja trudnoća i majki sa dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu koje su rodile od prosinca 2009. do ožujka 2016. godine u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split. Prema Rađaonskom protokolu Klinike za ženske bolesti i porode u KBC-u Split u razdoblju od prosinca 2009. do ožujka 2016. godine bilo je 28 850 porođaja, od čega 70 iz trudnoća kompliciranih šećernom bolešću tipa 1. U prosincu 2009. godine zabilježen je 1 porođaj (0,25 % porođaja u prosincu), u 2010. godini 10 (0,2 % ukupnih porođaja iste godine), u 2011. godini 7 (0,15 % ukupnih porođaja iste godine), u 2012. godini 12 (0,25 % ukupnih porođaja iste godine), u 2013. godini 15 (0,3 % ukupnih porođaja iste godine), u 2014. godini 18 (0,4 % ukupnih porođaja iste godine), u 2015. godini 6 (0,14 % ukupnih porođaja iste godine, a do kraja ožujka 2016. godine 1 porođaj trudnice sa DM ovisnim o inzulinu (0,096 % porođaja u istom razdoblju).

Tablica 1. Osnovna obilježja trudnoća i majki sa dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu koje su rodile od rujna 2009. godine do ožujka 2016. godine u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split

Čimbenici	**Dijabetes melitus ovisan o inzulinu** (N = 70)	**Kontrola** (N = 70)	**P**
Životna dob majke	30,7 ± 5,23	29,4 ± 4,94	0,13[T]
Paritet (prvorotke:višerotke)	30 : 40	40 : 30	0,09[χ]
Prezentacija (glava:zadak)	64 : 6	63 : 7	0,77[χ]
Spol (muško:žensko)	28 : 42	38 : 32	0,09[χ]

[T] t-test za nezavisne uzorke; [χ] χ^2 test

Rodilje sa DM ovisnim o inzulinu bile su u prosjeku godinu dana starije od kontrole (30,7 *vs.* 29,4), što nije statistički značajna razlika (t = 1,5, P = 0,13). Nije zamijećena niti statistički značajna razlika među skupinama u odnosu na paritet (χ^2 = 2,8, P = 0,09), prezentaciju (χ^2 = 0,08, P = 0,77) i spol (χ^2 = 2,85, P = 0,09).

U Tablici 2. prikazane su antropometrijske značajke novorođenčadi i ocjene fetalnog rasta majki s dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu.

Tablica 2. Antropometrijske značajke i ocjene fetalnog rasta novorođečadi majki s dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu rođenih od prosinca 2009. godine do ožujka 2016. godine u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split

Čimbenici	**Dijabetes melitus ovisan o inzulinu** (N = 70)	**Kontrola** (N = 70)	**P**
Masa (g)	3650 ± 605	3428 ± 591	0,03[T]
Duljina (cm)	50,7 ± 2,19	50,1 ± 2,67	0,15[T]
Ponderalni indeks (g/cm³) (PI)	2,78 ± 0,31	2,69 ± 0,22	0,05[T]
PI<10. centile	4 (5,7 %)	4 (5,7 %)	1[χ]
PI>90.centile	25 (35,7 %)	18 (25,7 %)	0,20[χ]
Hipotrofični	3 (4,3 %)	6 (8,6 %)	0,93[χ]
Hipertrofični	17 (24,3 %)	4 (5,7 %)	0,002[χ]
Makrosomija (> 4000 g)	17 (24,3 %)	7 (10 %)	0,03[χ]
Makrosomija (> 4500 g)	5 (7,1 %)	0	0,02[χ]
APGAR score ≤ 7	2 (2,8 %)	2 (2,8 %)	1[χ]

[T] t-test za nezavisne uzorke; [χ] χ^2 test

Novorođenčad majki sa DM ovisnim o inzulinu bila su statistički značajno teža od kontrolne skupine (t = 2,2, P = 0,03), češće su bila hipertrofična (χ^2 = 9,4, P = 0,002) i makrosomna (χ^2 = 4,1, P = 0,03). Ako makrosomiju definiramo kao tjelesnu masu veću od 4500 g, u ispitivanoj skupini je također bilo statistički značajno više takve djece (χ^2 = 5,2, P = 0,02). Novorođenčad ispitivane skupine bila je u prosjeku nešto duža (50,7 *vs.* 50,1) i s većim

ponderalnim indeksom (2,78 *vs.* 2,69), ali bez statistički značajne razlike. U kontrolnoj skupini bilo je dvostruko više hipotrofične novorođenčadi (8,6 % *vs.* 4,3 %), no ni to nije bilo statistički značajno. Udio novorođenčadi s ponderalnim indeksom nižim od 10. centile bio je jednak u ispitivanoj i kontrolnoj skupini (5,7 %), kao i onih s APGAR ocjenom nižom od 7 (2,8 %) .

U Tablici 3. prikazane su patološke promjene zabilježene tijekom trudnoće.

Tablica 3. Patološke promjene zabilježene tijekom trudnoće majki s dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu koje su rodile od prosinca 2009. do ožujka 2016. godine

Čimbenici	**Dijabetes melitus ovisan o inzulinu** (N = 70)	**Kontrola** (N = 70)	**P**
Prijevremeni porođaj	7 (10 %)	4 (5,7 %)	0,35$^{\chi}$
Hipertenzija u trudnoći (sistolički krvni tlak > 140 mmHg i/ili dijastolički krvni tlak > 90 mmHg)	13 (18,6 %)	13 (18,6 %)	1$^{\chi}$

$^{\chi}$ χ^2 test

U ispitivanoj skupini zabilježeno je tek nekoliko prijevremenih porođaja više od kontrolne skupine (10 % *vs.* 5,7 %), ali bez statistički značajne razlike. Udio trudnica s hipertenzijom u trudnoći bio je jednak u ispitivanoj i kontrolnoj skupini (18,6 %).

Polihidramnij je zabilježen samo u jedne trudnice u ispitivanoj skupini (1,4 %), dok u kontrolnoj skupini istoga nije bilo.

U Tablici 4. prikazani su ispitivani čimbenici povezani s porođajem.

Tablica 4. Značajke porođaja rodilja s dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu koje su rodile od prosinca 2009. do ožujka 2016. godine

Čimbenici	**Dijabetes melitus ovisan o inzulinu** (N = 70)	**Kontrola** (N = 70)	**P**
Dob trudnoće (tjedni)	37,9 ± 1,05	38,8 ± 1,8	0,004[T]
Dob trudnoće (37-39 tjedana)	59 (84,3 %)	41 (58,6 %)	0,001[χ]
Dob trudnoće (≥40 tjedana)	4 (5,7 %)	25 (35,7 %)	0,0001[χ]
Epiziotomija	16 (59,2 %)	28 (59,6 %)	0,71[χ]
Carski rez	43 (61,4 %)	23 (32,9 %)	0,001[χ]
Prethodni carski rez	16 (40 %)	5 (16,7 %)	0,12[χ]
Mekonijska plodova voda	5 (7,1 %)	9 (12,9 %)	0,26[χ]
Pratnja	6 (8,6 %)	11 (15,7 %)	0,20[χ]
Pupkovina oko vrata	7 (10 %)	14 (20 %)	0,10[χ]
Epiduralna anestezija	27 (3,7 %)	15 (6,4 %)	0,64[χ]
Prepidil gel u indukciji ili stimulaciji porođaja	7 (10 %)	3 (4,3 %)	0,19[χ]

[T] t-test za nezavisne uzorke; [χ] χ^2 test

Prosječna dob trudnoće u trenutku porođaja statistički se značajno razlikovala (t = 3,6, P = 0,004) te je u ispitivanoj skupini iznosila 37,9, a u kontrolnoj 38,8 tjedana. Porođaja u periodu od 37. do 39. tjedna trudnoće je bilo statistički značajno više u ispitivanoj skupini (χ^2 = 11,3, P = 0,001), dok je porođaja od 40. tjedna nadalje bilo statistički značajno više u kontrolnoj skupini (5,7 % *vs.* 35,7 %, P = 0,0001). Učestalost epiziotomije nije se statistički značajno razlikovala među skupinama (χ^2 = 0,14, P = 0,71), dok je učestalost dovršenja trudnoće carskim rezom bila gotovo dvostruko veća u ispitivanoj skupini (χ^2 = 11,4, P = 0,001). U trudnica sa DM ovisnim o inzulinu zabilježena je nešto veća učestalost prethodnih carskih rezova, ali bez statistički značajne razlike (χ^2 = 2,45, P = 0,12). Nije zabilježena statistički značajna razlika u korištenju epiduralne anestezije među skupinama (χ^2 = 0,22, P = 0,64). Porođaji ispitivane skupine češće su inducirani ili stimulirani prepidil gelom (10 % *vs.* 4,3 %), ali bez statistički značajne razlike. U kontrolnoj skupini zamijećen je dvostruko veći broj novorođenčadi sa pupkovinom omotanom oko vrata (20 % *vs.* 10 % u ispitivanoj skupini), te gotovo dvostruko veći broj slučajeva sa mekonijskom plodovom vodom (12,9 % *vs.* 7,1 % u ispitivanoj skupini), ali bez statistički značajne razlike. Pratnja je rjeđe bila prisutna u ispitivanoj skupini (8,6 % *vs.* 15,7 %), ali također bez statistički značajne razlike.

U Tablici 5. uspoređene su patološke promjene i značajke kod prvorotki i višerotki s dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu.

Tablica 5. Usporedba patoloških promjena u trudnoći, značajke porođaja i novorođenčadi prvorotki i višerotki s dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu koje su rodile od prosinca 2009. do ožujka 2016. godine u Klinici za ženske bolesti i porode

Čimbenici	**Prvorotke** (N = 30)	**Višerotke** (N = 40)	**P**
Dob trudnoće (tjedni)	38,1 ± 0,9	37,8 ± 1,1	0,23[T]
Prijevremeni porođaj	1 (3,3 %)	6 (15 %)	0,14[χ]
Hipertenzija u trudnoći	5 (16,7 %)	8 (20 %)	0,77[χ]
Epiziotomija	5 (71,4 %)	11 (55 %)	0,71[χ]
Carski rez	23 (76,7 %)	20 (50 %)	0,27[χ]
Mekonijska plodova voda	3 (10 %)	2 (5 %)	0,46[χ]
Pupkovina oko vrata	1 (3,3 %)	6 (15 %)	0,14[χ]
Indukcija ili stimulacija porođaja	2 (6,7 %)	5 (12,5 %)	0,47[χ]
Epiduralna anestezija	16 (14,3 %)	11 (0 %)	0,11[χ]
Masa ploda (g)	3556,7 ± 496,3	3721,5 ± 674	0,26[T]
Duljina ploda (cm)	50,6 ± 1,9	50,8 ± 2,4	0,71[T]
Ponderalni indeks (g/cm³) (PI)	2,7350 ± 0,2917	2,8220 ± 0,3224	0,25[T]
PI<10.centile	3 (10 %)	1 (2,5 %)	0,21[χ]
PI>90.centile	9 (30 %)	16 (40 %)	0,55[χ]
Hipotrofija	3 (10 %)	0	0,05[χ]
Hipertrofija	6 (20 %)	11 (27,5 %)	0,57[χ]
Makrosomija (> 4000 g)	6 (20 %)	11 (27,5 %)	0,57[χ]
Makrosomija (> 4500 g)	1 (3,3 %)	4 (10 %)	0,32[χ]

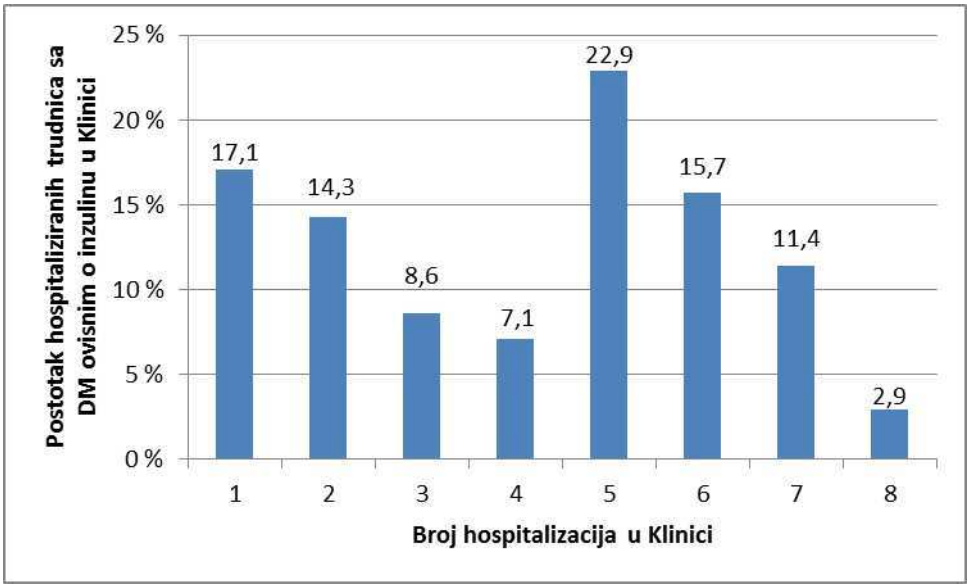
[T] t-test za nezavisne uzorke; [χ] χ^2 test

Prosječna dob trudnoće nije se znatno razlikovala između prvorotki i višerotki (38,1 *vs.* 37,8). Iako su u skupini višerotki bili nešto češći, prijevremeni porođaj (χ^2 = 2,13, P = 0,14),

hipertenzija (χ^2 = 0,09, P = 0,77) i epiziotomija (χ^2 = 0,14, P = 0,71) nisu pokazali statistički značajnu razliku među skupinama. Carski rez (χ^2 = 1,2, P = 0,27) i pojava mekonijske plodove vode (χ^2 = 0,55, P = 0,46) bili su češći u prvorotki, ali također bez statistički značajne razlike. Novorođenčadi s pupkovinom omotanom oko vrata je bilo nešto više kod višerotki (15 % *vs.* 3,3 %), no ni ta se razlika nije pokazala statistički značajnom. Porođaj višerotki češće je induciran ili stimuliran Prepidil gelom (12,5 % *vs.* 6,7 %). Nije zabilježena statistički značajna razlika u učestalosti upotrebe epiduralne anestezije među skupinama (χ^2 = 2,59, P = 0,11). Porođajna masa, duljina ploda i ponderalni indeks bili su približno jednaki u obe skupine i nisu se statistički značajno razlikovali. Novorođenčadi s ponderalnim indeksom nižim od 10. centile (10 % *vs.* 2,5 %) bilo je nešto više u skupini prvorotki, dok su novorođenčad višerotki češće bila hipertrofična (27,5 % *vs.* 20 %), makrosomna (27,5 % *vs.* 20 %) i s ponderalnim indeksom višim od 90. centile (40 % *vs.* 50 %), no razlike u ovim obilježjima nisu pokazale statističku značajnost.

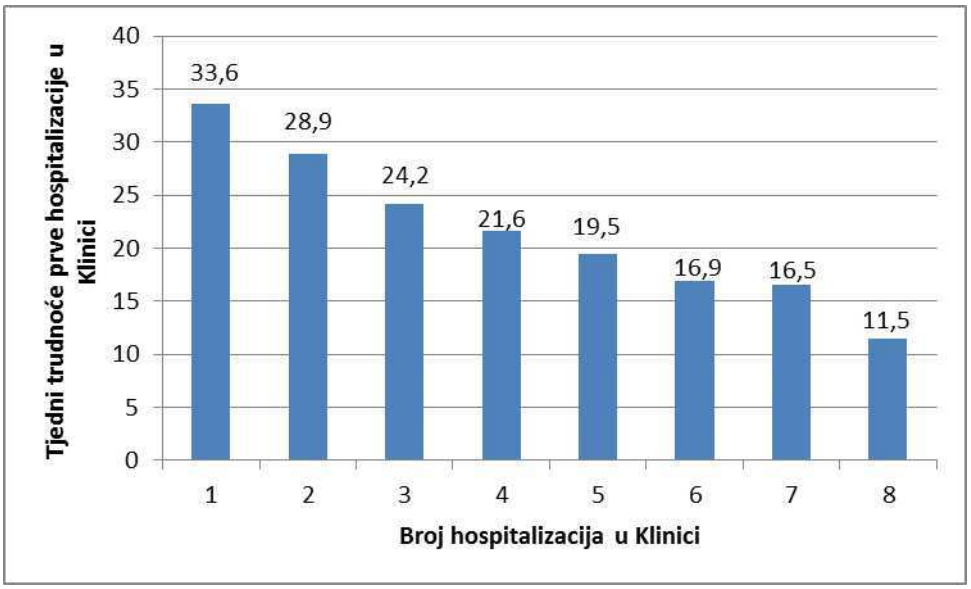
Analiziran je broj hospitalizacija i prosječna dob prve hospitalizacije u skupini trudnica s dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu.

Slika 1. Usporedba broja hospitalizacija trudnica s dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu u Klinici za ženske bolesti i porode od rujna 2009. do studenog 2015. godine



Trudnice s dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu koje su hospitalizirane samo jednom (17,1 %) u prosjeku su primane u 33. tjednu trudnoće (33,6 ± 4,9). Prosječna dob trudnoće trudnica sa istom bolešću hospitaliziranih dva puta bila je manja za pet tjedana (28,9 ± 6,6), a njihov postotak iznosio je 14,3 %. Trudnice hospitalizirane tri puta (8,6 %) u prosjeku su primane sa 24 tjedna trudnoće (24,2 ± 5,1). Četiri hospitalizacije imalo je 7,1 % trudnica s prosječnom dobi trudnoće prve hospitalizacije od 21 tjedan (21,6 ± 9,2). Najveći postotak trudnica (22,9 %) imao je pet hospitalizacija, uz prosječnu dob trudnoće prve hospitalizacije od 19 tjedana (19,5 ± 5,8). Prosječno su sa 16 tjedana trudnoće primane trudnice koje su hospitalizirane šest (15,7 %) i sedam (11,4 %) puta. Najveći broj hospitalizacija u ispitivanoj skupini bio je osam i zabilježen je u dvije trudnice (2,9 %), s prosječnom dobi trudnoće prve hospitalizacije u 11. tjednu (11,5 ± 2,1).

Slika 2. Usporedba broja hospitalizacija trudnica s dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu prema prosječnoj dobi trudnoće prve hospitalizacije u Klinici za ženske bolesti i porode od rujna 2009. do studenog 2015. godine



5. RASPRAVA

U provedenom istraživanju učestalost pojave trudnica s dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu od rujna 2009. do studenog 2015. godine u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split iznosila je 0,2 %, s prosječnom stopom od 11 porođaja godišnje. Prema istraživanju Đelmiša i suradnika, u Hrvatskoj godišnje rađa oko 50 bolesnica s DM ovisnim o inzulinu, što znači da je učestalost 1/1000 (12). To čini broj dobiven u ovom istraživanju nešto većim od prosjeka. Incidencija DM ovisnog o inzulinu varira od manje od 1 do 50/100 000 stanovnika u godini, kao i za tip 2, uz značajne regionalne i etničke značajke. Pojavljuje se najčešće u osoba bijele rase, s najvećom učestalošću u skandinavskim zemljama. U osoba žute rase rijetko se pojavljuje. U gotovo svim promatranim populacijama pokazuje porast od oko 3 % godišnje. Hussen i suradnici sve češću pojavu DM ovisnog o inzulinu u djece povezuju sa sve većom incidencijom majčine pretilosti (55).

Prema istraživanju Wahabija i suradnika, trudnice s DM ovisnim o inzulinu bile su znatno starije od kontrolne skupine i češće su bile višerotke (56). U našem istraživanju dob dijabetičnih trudnica bila je tek nešto veća (30,7 godina) u odnosu na kontrolnu skupinu (29,4 godina). To možemo dijelom objasniti činjenicom da su u ispitivanoj skupini zastupljenije bile višerotke (57,1 % u odnosu na 42,9 % u kontrolnoj skupini).

Poznato je da trudnice dijabetičarke imaju povećan rizik od prijevremenog porođaja i hipertenzije u trudnoći. Vargas i suradnici našli su u ispitivanoj skupini mnogo više prijevremenih porođaja i hipertenzije u odnosu na kontrolnu skupinu, što je sukladno rezultatima prethodnih istraživanja Sibaija i suradnika (57, 58). Udio prijevremenih porođaja u trudnica s dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu kreće se od 22 % do 45 %. Istraživanje Lepercqa i suradnika dovelo je prijevremeni porođaj u korelaciju s progresivnom nefropatijom, preeklampsijom i vrijednošću HbA1c > 7 %, a ukupni udio prijevremenih porođaja u ispitivanoj skupini iznosio je 24 % (59). U našem istraživanju udio prijevremenih porođaja bio je znatno manji (10 %) i nije se statistički značajno razlikovao od kontrolne skupine, dok je zastupljenost hipertenzije u obje skupine bila jednaka (18,6 %).

Makrosomija se često spominje u slučajevima majčine hiperglikemije, pa tako i kod trudnica s dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu. Wahabi i suradnici definiraju

fetalnu makrosomiju kao porođajnu masu višu od 4000 g (56), dok drugi koriste 4500 g kao granicu (60). Prema istraživanju Wahabija i suradnika, u ispitivanoj skupini bilo je 11 % makrosomne djece u odnosu na 3 % u kontrolnoj skupini. U našem istraživanju postotak makrosomne novorođenčadi u ispitivanoj skupini iznosio je 24,3 %, a u kontrolnoj skupini 10 %, što je sukladno spomenutim istraživanjima. Ukoliko fetalnu makrosomiju definiramo kao porođajnu masu iznad 4500 g, u trudnica dijabetičarki taj postotak iznosio je 7,1 %, dok u kontrolnoj skupini nije zabilježen nijedan slučaj.

Makrosomija je povezana s većom učestalošću carkih rezova, pa je tako u istraživanju Wahabija i suradnika carskim rezom dovršeno 50 % trudnoća dijabetičnih majki, u odnosu na 20 % u kontrolnoj skupini (56). U našem istraživanju ta je razlika također bila statistički značajna. U ispitivanoj skupini udio carskih rezova iznosio je 61,4 %, dok je u kontrolnoj skupini bio gotovo dvostruko manji (32,9 %).

Carski rez nije neophodan način dovršenja trudnoće dijabetičnih trudnica. Prema Sokolu i suradnicima, vaginalna indukcija porođaja dolazi u obzir u eutrofičnih fetusa (< 4000 g) s urednim nalazima testova fetalne ugroženosti, uz dokazanu plućnu zrelost djeteta te ako ne postoje standardne kontraindikacije za dovršenje porođaja vaginalnim putem. Tada se s navršenih 38 tjedana trudnoće vaginalni porođaj inducira oksitocinskom infuzijom. U slučaju respiracijske ugroženosti djeteta, njegove nezrelosti ili UZV procjene težine fetusa na > 4000 grama, trudnoća se dovršava carskim rezom (61). U splitskoj Klinici Prepidil gel je standardni način indukcije porođaja kod nezrelog nalaza. U ispitivanoj skupini je isti korišten u 10 % slučajeva, odnosno dvostruko više nego u kontrolnoj skupini (4,3 %).

Ponderalni indeks koristili smo kao mjeru proporcionalnosti mase i duljine u analizi ocjene fetalnog rasta. U dijabetičkoj trudnoći stalna prekomjerna ponuda glukoze fetusu dovodi do stimulacije gušteračnih ß - stanica na prekomjernu proizvodnju inzulina, što rezultira hiperplazijom i hipertrofijom svih stanica i tkiva osim središnjeg živčanog sustava (12). Težina posteljice jedan je od značajnih faktora fetalnog rasta. Zamijećena je povezanost između velike posteljice i loših perinatalnih ishoda poput fetalne hipoksije i makrosomije (62). Prema Đelmišu i suradnicima, ponderalni indeks je statistički značajno veći u novorođenčadi dijabetičnih majki nego u kontrolnoj skupini (63). U našem istraživanju ponderalni indeks među skupinama nije se značajno razlikovao. Roje i suradnici dokazali su povezanost ponderalnog indeksa i dobi trudnoće između 24. i 39.

tjedna (15). Uzmemo li u obzir da je čak 84,3 % trudnica u ispitivanoj skupini rodilo u razdoblju od 37. do 39. tjedna trudnoće, možemo na temelju toga dijelom objasniti približno jednake vrijednosti ponderalnog indeksa u ispitivanoj i kontrolnoj skupini. Tome u prilog ide i činjenica da su sve trudnice sa dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu barem jednom hospitalizirane, pa je fiziološka prosječna vrijednost ponderalnog indeksa moguće rezultat dobrog antenatalnog nadzora.

Makrosomija je povezana sa značajnim maternalnim i perinatalnim komplikacijama koje uključuju asfiksiju i perinatalnu smrtnost. Nekontrolirana, ili loše kontrolirana majčina hiperglikemija dovodi do ubrzanog rasta u umjerenim vrijednostima te do intrauterinog zastoja rasta pri visokim vrijednostima glikemije. Wahabi i suradnici navode tri puta veću učestalost mrtvorođenosti u majki dijabetičarki u odnosu na kontrolnu skupinu. Vodeći uzroci perinatalnog mortaliteta su antepartalna asfksija i kongenitalne abnormanosti. Antepartalnoj asfiksiji pripisuje se angiopatija posteljice zbog majčine hiperglikemije kao etiološki uzrok, dok su kongenitalne malformacije posljedica loše prekoncepcijske obrade (56). U našem istraživanju pojava mekonijske plodove vode, kao jedan od znakove fetalne patnje, nije se znatno razlikovala među ispitivanom i kontrolnom skupinom. Možemo pretpostaviti da je i ovaj rezultat odraz dobre antenatalne skrbi, ali i većeg udjela porođaja prije termina čime je smanjena vjerojatnost pojave mekonija u plodovoj vodi.

U kontrolnoj skupini je partner na porođaju bio prisutan u 15,7 %, a u ispitivanoj skupini u samo 8,6 % slučajeva. To možemo objasniti činjenicom da je u ispitivanoj skupini bilo više višerotki, koje i inače dolaze rjeđe na porođaj uz pratnju nego prvorotke. Trudnice s dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu zasigurno su bolje educirane i upoznate s planom i mogućim komplikacijama porođaja, bolje poznaju osoblje, zbog iskustva s osnovnom bolešću spremnije se nose sa zdravstvenim rizicima, i može se pretpostaviti da imaju veći osjećaj sigurnosti i realnija očekivanja nego ostale trudnice.

Zanimljiva je činjenica da je u ispitivanoj skupini na prvi pogled epiduralna anestezija korištena češće u odnosu na kontrolnu skupinu. Obzirom da smo za izračun koristili isključivo vaginalne porođaje, krajnji rezultat ipak je drukčiji. U ispitivanoj skupini samo je jedna trudnica prilikom vaginalnog porođaja koristila epiduralnu anesteziju, što čini 3,7 % ukupnog broja vaginalnih porođaja. U kontrolnoj skupini tri su trudnice koje su rodile vaginalno koristile epiduralnu anesteziju, što iznosi 6,4 % ukupnog

broja vaginalnih porođaja. Porođaji ostalih trudnica koje su koristile epiduralnu anesteziju dovršeni su carskim rezom. Prema dostupnoj literaturi navedena relacija nije istražena pa nije moguće usporediti rezultate.

Proučena literatura i provedeno istraživanje upućuju na trudnoću uz dijabetes melitus ovisan o inzulinu kao stanje koje zahtijeva poseban nadzor zbog mogućih maternalnih i fetalnih komplikacija. Prekoncepcijska obrada, kao i regulacija glikemije tijekom trudnoće, izuzetno su važni čimbenici perinatalnog ishoda. Neizostavna je edukacija te suradnja trudnice. Protokoli liječenja i praćenja dijabetičnih trudnica, kao i vrijeme i način dovršenja trudnoće, jasno su razrađeni i prihvaćeni u literaturi i kliničkoj praksi. Mogući problemi ne prestaju prilikom porođaja, već mogu pratiti dijete tijekom života, a pogoršati postojeće majčine komplikacije, što ovoj bolesti daje još veću važnost i ukazuje na potrebu multidisciplinarnog pristupa.

6. ZAKLJUČAK

Prilikom analize učestalosti dijabetes melitusa ovisnog o inzulinu u trudnoći, načina i čimbenika rađanja novorođenčadi istih trudnica rođenih od prosinca 2009. do ožujka 2016. godine u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split, došli smo do nekoliko zaključaka.

1. Učestalost rađanja novorođenčadi trudnica sa dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu u Klinici je 0,2 %.

2. Prosječna životna dob rodilja je 30,7 godina.

3. Prosječna dob trudnoće u trenutku porođaja u ispitivanoj skupini iznosi 37,9 tjedana, što se značajno razlikuje od kontrolne skupine u kojoj ista iznosi 38,8 tjedana. U dobi trudnoće od 40 i više tjedana rodilo je značajno manje trudnica u ispitivanoj (5,7 %) u odnosu na kontrolnu skupinu (35,7 %). Značajno više trudnica sa dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu je rodilo između 37. i 39. tjedna trudnoće (84,3 %), u odnosu na kontrolnu skupinu (58,6 %).

4. Dovršenje trudnoće carskim rezom gotovo je dvostruko češće u ispitivanoj (61,4 %) nego u kontrolnoj skupini (32,9 %).

5. Novorođenčad majki sa dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu teža su u odnosu na kontrolnu skupinu. Učestalost rađanja makrosomne novorođenčadi znatno je veća u ispitivanoj (24,3 %) nego u kontrolnoj skupini (10 %).

6. Trudnice s dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu u sklopu antenatalnog praćenja najčešće su u Klinici bile hospitalizirane pet puta. Prosječna dob prve hospitalizacije trudnica sa DM ovisnim o inzulinu u Klinici je bila 22,2 tjedna.

7. LITERATURA

1. Škrablin S. Fiziološke promjene u tijelu trudnice- prilagodba na trudnoću. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J, urednici. Porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 63-67.

2. Đelmiš J. Metaboličke promjene u zdravih i dijabetičnih trudnica. U: Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž, urednici. Dijabetes u žena. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 198-201.

3. Desoye G, Hahn T. Placenta i dijabetes. U: Đelmiš J, urednik. Dijabetes u trudnoći. Zagreb: Medias; 2002. str. 45-49.

4. Dražančić A. Nutritivna i respiracijska funkcija posteljice i rast fetusa. U: Dražančić A, urednik. Porodništvo. Zagreb: Školska knjiga; 1994. str. 120-133.

5. Bljajić D. Fetalni rast. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J, urednici. Porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 101-105.

6. Kurjak A. Zastoj u rastu fetusa. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J, urednici. Porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 351-357.

7. Kurjak A. Ultrazvučna prenatalna dijagnostika. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J, urednici. Porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 157-168.

8. Kurjak A. Ultrazvučni pregled u ranoj trudnoći. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J, urednici. Porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 151-155.

9. Erjavec K, Matijević R. Accuracy of fetal weight ultrasound assessment in term pregnancies. Gynaecol Perinatol 2015; 24(1): 9-13.

10. Kuvačić I, Kupešić S. Fiziologija i patologija plodove vode. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J, urednici. Porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 90-92.

11. Rodin U. Perinatalni mortalitet, fetalna smrtnost i maternalni mortalitet. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J, urednici. Porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 3-12.

12. Đelmiš J. Dijabetes i trudnoća. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J, urednici. Porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 365-373.

13. Dražančić A. Krivulje fetalnog rasta, usporeni fetalni rast i fetalna dismaturnost. Gynaecol Perinatol 18(1); 1.

14. Šanjug J. Fetalni rast. U: Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž, urednici. Dijabetes u žena. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 286-294.

15. Roje D, Banović I, Tadin I, et al. Gestational age – the most important factor of fetal ponderal index. Yonsei Med J 2004; 45: 273–280.

16. Pfeifer D. Rast fetusa u dijabetičnoj trudnoći. U: Đelmiš J, urednik. Dijabetes u trudnoći. Zagreb: Medias; 2002. str. 67-72.

17. Božikov V, Aganović I. Pretilost i metabolički sindrom. U: Vrhovac B, urednik. Interna medicina. Zagreb: Ljevak; 2008. str. 1267- 1275.

18. WHO: Nutrition, physical activity and obesity in Croatia. Regional office for Europe WHO; 2013. Dostupno na: http://www.euro.who.int/__data/ assets/pdf_file/0003/ 243291/Croatia-WHO-Country-Profile.pdf

19. WHO: Obesity and overweight. WHO Media centre; January 2015. Dostupno na: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/

20. Aganović I, Metelko Ž. Šećerna bolest. U: Vrhovac B, urednik. Interna medicina. Zagreb: Ljevak; 2008. str.1244- 1263.

21. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? Endocr Rev 2003; 24: 302-312.

22. Panidis D, Macut D, Farmakiotis D. Indices of insulin sensitivity, beta cell function and serum proinsulin levels in the polycystic ovary syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006; 127: 99-105.

23. Hollmann M, Runnebaum B, Gerhard I. Impact of waist-hip-ratio and body-mass-index on hormonal and metabolic parameters in young, obese women. Int J Obes 1997; 21: 476-483.

24. Hartz AJ, Barboriak PN, Wong A, Katayama KP, Rimm AA. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. Int J Obes 1979; 3: 57-73.

25. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. Epidemiology 1994; 5: 247-250.

26. Macut Đ. Pretilost, dijabetes i reproduktivni poremećaji. U: Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž, urednici. Dijabetes u žena. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 164-168.

27. WHO: Diabetes country profiles 2016-Croatia. Regional office for Europe WHO; April 2016. Dostupno na: http://www.who.int/diabetes/country-profiles/en/

28. Herrera E. Metabolic changes in diabetic pregnancy. U: Đelmiš J, Desoye G, Ivanišević M, urednici. Diabetology of pregnancy. Karger: Basel, Switzerland; 2005. str. 34-45.

29. Poljičanin T, Metelko Ž. Epidemiologija šećerne bolesti u Hrvatskoj i svijetu. Medix 2009; 15: 82-88.

30. King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. Diabetes Care 1998; 21 (Suppl. 2): 913.

31. Đelmiš J, Ivanišević M, Juras J, Herman M. Dijagnoza hiperglikemije u trudnoći. Gynaecol Perinatol 2010; 19(2): 86–89.

32. Coustan D R, Lowe Lynn P, Metzger B E, Dyer A R. The HAPO Study: Paving The Way For New Diagnostic Criteria For GDM. Am J Obstet Gynecol. 2010 Jun; 202(6): 654.e1–654.e6.

33. Cyganek K, Klupa T, Szopa M, Katra B, Małecki M T.Medical care of pregnant women with type 1 diabetes: current guidelines and clinical practice. Polskie archiwum medycyny wewnetrznej 2013; 123: 1-2.

34. Negrato C A, i suradnici. Insulin analogues in the treatment of diabetes in pregnancy. Arq Bras Endocrinol Metab. 2012; 56-57.

35. Đelmiš J. Prekoncepcijska obradba bolesnica sa šećernom bolešću. U: Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž, urednici. Dijabetes u žena. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 195-196.

36. Hayfaa A Wahabi, i suradnici. Preconception care for diabetic women for improving maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy and Childbirth 2010, 10: 63.

37. Đelmiš J. Dijabetes i trudnoća. U: Đelmiš J, urednik. Dijabetes u trudnoći. Zagreb: Medias; 2002. str. 35-40.

38. Juras J. Prehrana u dijabetičnoj trudnoći. U: Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž, urednici. Dijabetes u žena. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 223- 235.

39. Horvat B. Prehrana dijabetičnih trudnica. U: Đelmiš J, urednik. Dijabetes u trudnoći. Zagreb: Medias; 2002. str. 119-127.

40. Đelmiš J, Radončić E, Horvatiček M, Ivanišević M. Utjecaj prehrane na očuvanje C-peptida u trudnica oboljelih od dijabetesa tipa 1. Gynaecol Perinatol 2015; 24(1): 31-36.

41. Lenhard M J, Kinsley B T. Insulin therapy for the treatment of type 1 diabetes during pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med, 2014; 27(12): 1270–1275.

42. Al-Qahtani S, Heath A, Quenby S, Dawood F, Floyd R, Burdyga T, Wray S. Diabetes is associated with impairment of uterine contractility and high Caesarean section rate. Diabetologia; February 2012: 55(2): 489–498.

43. Đelmiš J. Hrvatski model zdravstvene zaštite žena, trudnica sa šećernom bolešću. U: Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž, urednici. Dijabetes u žena. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 340-346.

44. Đelmiš J, Juras J. Babinje i šećerna bolest. U: Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž, urednici. Dijabetes u žena. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 371-378.

45. Davies H A, Clark J D, Dalton K J, Edwards O M. Insulin requirements of diabetic women who breast feed. BMJ. 1989 May 20; 298(6684): 1357–1358.

46. Đelmiš J. Skrb o dijabetičnim trudnicama. U: Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž, urednici. Dijabetes u žena. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 203-209.

47. Piccoli G B, Clari R, Ghiotto S, Castelluccia N, i suradnici. Type 1 diabetes, diabetic nephropathy, and pregnancy: A systematic review and meta-study. Rev Diabet Stud, 2013; 10: 6-26.

48. Kamalakannan D, Baskar V, Barton D M, Abdu T A M. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. Postgrad Med J 2003; 79: 454–457.

49. Ivanišević M. Prenatalna ultrazvučna dijagnostika i nadzor fetusa u dijabetičnoj trudnoći. U: Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž, urednici. Dijabetes u žena. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 239-254.

50. Juretić E. Novorođenče dijabetične majke. U: Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž, urednici. Dijabetes u žena. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 380-388.

51. Persson M, Norman M, Halfon U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancies. Diabetes Care. 2009 Nov; 32(11): 2005–2009.

52. Lopomo A, Burgio E, Migliore L. Epigenetics of Obesity. Prog Mol Biol Transl Sci. 2016; 140: 151-84.

53. Fall C H D. Fetal programming and the risk of non-communicable disease. Indian J Pediatr. 2013 Mar; 80(1): S13–S20.

54. Roje D, Tadin I, Marušić J, i suradnici. Porodne težine i duljine novorođenčadi u Splitu: Opravdanost razvijanjanja vlastitih referentnih vrijednosti za ocjenjivanje fetalnog rasta. Gynecol Perinatol 2005; 14: 66-74.

55. Hussen H I, Persson M, Moradi T. Maternal overweight and obesity are associated with increased risk of type 1 diabetes in offspring of parents without diabetes regardless of ethnicity. Diabetologia 2015; 58(7): 1464-1473.

56. Wahabi H A, Esmaeil S A, Fayed A, Al-Shaikh G, Alzeidan R A. Pre-existing diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes. BMC Res Notes. 2012; 5: 496.

57. Vargas R, Repke J T, Ural S H. Type 1 Diabetes Mellitus and Pregnancy. Rev Obstet Gynecol. 2010 Summer; 3(3): 92–100.

58. Sibai BM, Caritis SN, Hauth JC, MacPherson JP. Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. The National institute of Child health and Human Development Maternal- Fetal Medicine Units Network. Am J Obstet Gynecol. 2000 Dec;183(6):1520-1524.

59. Lepercq J, Coste J, Theau A, Dubois-Laforgue D, Timsit J. Factors associated with preterm delivery in women with type 1 diabetes: a cohort study. Diabetes Care. 2004 Dec; 27(12): 2824-2828.

60. Bérard J, Dufour P, Vinatier D, Subtil D, Vanderstichèle S, Monnier J C, Puech F. Fetal macrosomia: risk factors and outcome. A study of the outcome concerning 100 cases >4500 g. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 1998;77(1):51–59.

61. Sokol RJ, Chik L, Dombrowski MP, Zador IE. Correctly identifying the macrosomic fetus: Improving ultrasonography-based prediction. Am J Obstet Gynecol 2000; 182(6): 1489-1495.

62. Brett K E, Ferraro Z M, Yockell-Lelievre J, Gruslin A, Adamo K B. Maternal–Fetal Nutrient Transport in Pregnancy Pathologies: The Role of the Placenta. Int J Mol Sci. 2014 Sep; 15(9): 16153–16185.

63. Đelmiš J, Buković D, Pfeifer D, Ivanišević M. Ponderal index and disproportionate fetal growth in IDDM pregnancies. Coll Antropol. 1998 Dec; 22(2):491-495.

8. SAŽETAK

Ustroj istraživanja: Retrospektivno istraživanje.

Mjesto istraživanja: Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Split.

Sudionici: Sve trudnice sa dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu koje su rodile od prosinca 2009. do prosinca 2015. godine, uključujući i one dijagnosticirane u 2015. godini koje su rodile početkom 2016. godine. Iz istraživanja su isključene sve višeplodove trudnoće, mrtvorođena i malformirana novorođenčad, te one žene koje su bile hospitalizirane, ali nisu rodile u Klinici.

Glavne mjere ishoda: Ispitali smo učestalost i čimbenike rađanja trudnica sa dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu koji su uključivali: povezanost pariteta i životne dobi majki, osnovna antropometrijska obilježja novorođenčadi, dob trudnoće, način rađanja, učestalost carskog reza i indukcije porođaja Prepidil gelom te pojavnost mekonijske plodove vode i prisutnost osobe u pratnji na porođaju.

Rezultati: U Klinici je analizirano 70 trudnoća i porođaja s dijabetes melitusom ovisnim o inzulinu, što je sačinjavalo 0,2 % ukupnih poroda. Rodilje sa DM ovisnim o inzulinu su bile u prosjeku godinu dana starije od kontrole (30,7 *vs.* 29,4), što nije statistički značajna razlika (t = 1,5, P = 0,13). Nije zamijećena niti statstički značajna razlika među skupinama u odnosu na paritet (χ^2 = 2,8, P = 0,09), prezentaciju (χ^2 = 0,08, P = 0,77) i spol (χ^2 = 2,85, P = 0,09). Novorođenčad majki s DM ovisnim o inzulinu bila su statistički značajno teža od kontrolne skupine (t = 2,2, P = 0,03), češće su bila hipertrofična (χ^2 = 9,4, P = 0,002) i makrosomna (χ^2 = 4,1, P = 0,03). Ako makrosomiju definiramo kao tjelesnu masu veću od 4500 g, u ispitivanoj skupini je također bilo statistički značajno više takve djece (χ^2 = 5,2, P = 0,02). Duljina i ponderalni indeks novorođenčadi nisu se statistički značajno razlikovali među skupinama. Nije zamijećena niti značajna razlika u učestalosti prijevremenih porođaja i gestacijske hipertenzije. Prosječna dob trudnoće u trenutku porođaja statistički se značajno razlikovala (t = 3,6, P = 0,004) te je u ispitivanoj skupini iznosila 37,9, a u kontrolnoj 38,8 tjedana. Porođaja u periodu od 37. do 39. tjedna trudnoće je bilo 84,3 %, statistički značajno više u ispitivanoj skupini (χ^2 = 11,3, P = 0,001). Učestalost epiziotomije bila je približno jednaka u ispitivanoj skupini. Učestalost dovršenja trudnoće carskim rezom iznosila je 61,4 %, što je statistički značajno više nego u kontrolnoj skupini (χ^2 = 11,4, P = 0,001). Učestalost

prethodnih carskih rezova i korištenja epiduralne anestezije nisu se statistički značajno razlikovale među skupinama. Prepidil gel češće je korišten u ispitivanoj skupini (10 % *vs.* 4,3 %), ali bez statistički značajne razlike. Broj slučajeva pojave mekonijske plodove vode i pupkovine omotane oko vrata nisu se značajno razlikovali među skupinama. Pratnja je rjeđe bila prisutna u ispitivanoj skupini (8,6 % *vs.* 15,7 %), ali također bez statistički značajne razlike.

Zaključak: Dijabetes melitus ovisan o inzulinu predstavlja značajan čimbenik perinatalnog ishoda. Mogući problemi ne prestaju prilikom porođaja, već mogu pratiti dijete tijekom života, a pogoršati postojeće majčine komplikacije, što ovoj bolesti daje još veću važnost i ukazuje na potrebu multidisciplinarnog pristupa.

9. SUMMARY

PREGNANCY AND DELIVERY WITH INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS IN UNIVERSITY HOSPITAL SPLIT

Study design: Retrospective study.

Study location: Department of Obstetrics and Gynecology, University hospital Split.

Participants: The study included all pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus who delivered newborns between December 2009 and December 2015, including ones diagnosed in 2015, who delivered in 2016. Multiple pregnancies, stillbirths and newborns with malformations were excluded, and women who were hospitalised at the Clinic but didn't deliver at the Clinic.

Main outcome measures: We examined the incidence and the factors of birth of newborns who's mothers had insulin-dependent diabetes mellitus that included: the connection between age and parity of mothers, the basic anthropometric characteristics of the newborns, age, pregnancy, birth method, the incidence of c-section, induction of childbirth Prepidil gel, occurrence of meconium amniotic fluid and the presence of accompaniment in childbirth**.**

Results: At the Clinic 70 pregnancies and deliveries were analised, which makes 0.2 % of all deliveries. Women with IDDM were in general one year older than those in the control group (30.7 *vs.* 29.4), but this is not statistically significant (t = 1.5, P = 0.13). There was no statistical significance in parity (χ^2 = 2.8, P = 0.09), fetal presentation (χ^2 = 0.08, P = 0.77) or gender (χ^2 = 2.85, P = 0.09) between two groups. Newborns who's mothers had diabetes type 1 were statistically heavier (t = 2.2, P = 0.03), were more frequent hypertrophic (χ^2 = 9.4, P = 0.002) and macrosomic (χ^2 = 4.1, P = 0.03). If we define fetal macrosomy as fetal weight above 4500 grams, macrosomic newborns were also statistically more frequent in the IDDM group (χ^2 = 5.2, P = 0.02). Fetal length and ponderal index showed no significant difference between two groups, as well as the share in preterm deliveries and gestational hypertension. Gestational age was statistically lower (t = 3.6, P = 0.004) and was 37.9 weeks, compared to 38.8 weeks in the control group. From 37. to 39. gestational week, 84.3 % women gave birth, which was statistically much more than in the control group (χ^2 = 11.3, P = 0.001). Frequency of episiotomy was similar in two groups. Cesarean delivery was used in 61.4 % cases, which

is statistically significant compared to the control group ($\chi^2 = 11.4$, P = 0.001). There was no statistically significant difference in previous cases of cesarean delivery or the frequency of using epidural anesthesia between two groups. Prepidil gel was more often used in delivery of women with IDDM (10 % *vs.* 4.3 %), but without statistically significant difference. There was no statistical difference between groups in occurence of meconium amniotic fluid or umbilical cord wrapped around newborn's neck. Accompaniment during delivery was less present in women with type 1 diabetes, but with no statistically significant difference.

Conclusion: Insulin-dependent diabetes mellitus is a significant factor for perinatal outcomes. Possible problems do not stop after childbirth, can already follow the child throughout life, and worsen the existing maternal complications, as this disease gives even greater importance and shows a need for multidisciplinary approach.

10. ŽIVOTOPIS

Doris Praprotnik

Datum i mjesto rođenja: 9. siječnja 1992. godine u Splitu

Adresa i mjesto stanovanja: Rendićeva 24, 21000 Split

Broj telefona: +385 98 995 19 71

Elektronska pošta: doris.praprotnik@gmail.com

Obrazovanje:

1998.-2006. pohađala osnovnu školu Spinut u Splitu.

2006.-2010. pohađala I. gimnaziju u Splitu.

2010. upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine.

2016. izradila diplomski rad na temu „Trudnoća i porođaj uz dijabetes melitus ovisan o inzulinu u KBC Split“ pod mentorstvom prof. dr. sc. Damira Roje.

Kongres:

2015. XXIX. Perinatalni dani „Ante Dražančić“

Vještine:

Aktivno se služim engleskim i njemačkim, a pasivno talijanskim i slovenskim jezikom