Zadebljanje interventrikularnog septuma kao marker kardiomiopatije srca fetusa kod majki s gestacijskim dijabetesom

Rakić, Marta

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split / Sveučilište u Splitu**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:176:999934

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Sveučilišni odjel zdravstvenih studija
SVEUČILIŠTE U SPLITU

Repository / Repozitorij:

Repository of the University Department for Health Studies, University of Split

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ
RADIOLOŠKE TEHNOLOGIJE

Marta Rakić

ZADEBLJANJE INTERVENTRIKULARNOG SEPTUMA KAO MARKER KARDIOMIOPATIJE SRCA FETUSA KOD MAJKI S GESTACIJSKIM DIJABETESOM

Diplomski rad

Split, 2018.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ
RADIOLOŠKE TEHNOLOGIJE

Marta Rakić

ZADEBLJANJE INTERVENTRIKULARNOG SEPTUMA KAO MARKER KARDIOMIOPATIJE SRCA FETUSA KOD MAJKI S GESTACIJSKIM DIJABETESOM

INTERVENTRICULAR SEPTAL THICKNESS AS CARDIOMIOPATHY SIGN OF FETAL HEART IN MOTHERS WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

Diplomski rad/ Master's Thesis

Mentor: **Doc. dr. sc. Frane Mihanović**

Su-mentor: **Izv. prof. dr. sc. Davor Plavec**

Split, 2018.

Veliko hvala dragoj dr. sc. Rajki Lulić- Jurjević i prim. mr. sc. Tatjani Lukanović na ljudskosti, strpljenju, savjetima i stručnoj pomoći. Bez njih izrada ovog diplomskog rada ne bi bila moguća.

Od srca zahvaljujem svom sumentoru izv. prof. dr. sc. Davoru Plavecu na strpljenju, posvećenom trudu i vremenu, stručnoj pomoći i vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada.

Također se zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Frani Mihanoviću na stručnoj pomoći.

Zahvaljujem sestrama Kardiološke ambulante Dječje bolnice Srebrnjak, posebice sr. Karmen na pomoći pri prikupljanju potrebne dokumentacije.

Najveće hvala mojim roditeljima, obitelji i Frani na bezuvjetnom razumijevanju i podršci.

KRATICE

g-gram

kg-kilogram

mL-mililitar

cm-centimetar

IVS-interventrikularni septum

VSD-ventrikularni septalni defekt

GDM-gestacijski dijabetes melitus

DM-dijabetes melitus

BMI-body mass index

HAPO-Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes

OGTT-oralni test tolerancije glukoze

kg/m^2-kilogram po kvadratnom metru

UZV-ultrazvuk

Mmode-Motion mode

CD-Color Doppler

PW-Pulsni wave Doppler

GUK-glukoza u krvi

mm-milimetar

AS-aritmetička sredina

SD-standardna devijacija

KS-kontrolna skupina

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. FIZIOLOŠKE PROMJENE U TRUDNOĆI 1

1.1.1. Prilagodba majčina tijela na trudnoću 1

1.1.2. Metabolizam u trudnoći 2

1.1.3. Povećanje tjelesne mase u trudnoći 2

1.1.4. Cirkulacijski sustav majke 3

1.2. RAST I RAZVOJ PLODA 3

1.2.1. Funkcionalni razvoj i metabolizam fetusa 3

1.3. FETALNO SRCE 4

1.3.1. Embriologija fetalnog srca 4

1.3.2. Fiziologija fetalnog srca i fetoplacentarna cirkulacija 8

1.3.3. Prilagodba cirkulacije po porodu 9

1.4. GESTACIJSKI DIJABETES 11

1.4.1. Patofiziologija gestacijskog dijabetesa u trudnoći 11

1.4.2. Rizici za nastanak gestacijskog dijabetesa 12

1.4.3. Hapo studija-kriterij za postavljanje dijagnoze gestacijskog dijabetesa 13

1.4.3.1. Metode i kriteriji HAPO studije 13

1.4.4. Načini liječenja gestacijskog dijabetesa 14

1.4.4.1. Prehrana 14

1.4.4.2. Inzulin 15

1.4.4.3. Oralni hipoglikemici 15

1.4.4.4. Fizička aktivnost 15

1.4.5. Utjecaj majčine hiperglikemije na fetus/dijete 16

1.4.6. Utjecaj majčine hiperglikemije na fetalno srce 19

1.5. FETALNA EHOKARDIOGRAFIJA 20

1.5.1. Indikacije za fetalnu ehokardiografiju 20

1.5.2. Opće preporuke i gestacijska dob 22

1.5.3. Preporuke i procedure u ehokardiografskom pregledu fetalnog srca 22

1.5.3.1. Dvodimenzionalni prikaz (2D) fetalnog srca 22

1.5.3.2. Color Doppler (CD) i Pulsni wave Doppler (PW) 24
1.5.3.3. M-mode 24
2. CILJ RADA 25
3. IZVORI PODATAKA I METODE 26
3.1. Ustroj studije 26
3.2. Mjesto studije 26
3.3. Ispitanici 26
3.4. Metode prikupljanja podataka 26
3.5. Glavne mjere ishoda 28
3.6. Statistička raščlamba 30
4. REZULTATI 31
5. RASPRAVA 43
6. ZAKLJUČCI 46
7. LITERATURA 47
8. SAŽETAK 54
9. SUMMARY 55
10. ŽIVOTOPIS 56

1. UVOD

1.1. FIZIOLOŠKE PROMJENE U TRUDNOĆI

1.1.1. Prilagodba majčina tijela na trudnoću

U trudnoći buduća majka doživljava niz fizioloških i psiholoških promjena koje omogućuju prilagodbu njenog organizma za rast i razvoj fetusa. Većina tih promjena primjetna je već u prvim tjednima trudnoće, mnogo prije nego što majčin ili fetalni organizam treba tako prilagođenu funkciju. Toliko značajne promjene mogu se objasniti fiziologijom ljudskog tijela, učinkovitošću endokrinog sustava i hormonalnih promjena i događaju se kao posljedica fizičke prilagodbe majčinog organizma na trudnoću.

Već polovinom prvog tromjesečja volumen krvi u trudnoći se povećava, a sastav plazme i stvaranje krvotvornih stanica prilagođava se potrebama trudnoće. Povećan krvni volumen zadovoljava potrebe fetusa za kisikom i hranjivim tvarima u njegovom rastu i razvoju, a povećan volumen krvnih žila pogoduje uteroplacentarnom krvotoku, maternici, dojkama i koži trudnice (1).

Jedna od najočitijih reakcija majčinog tijela na trudnoću i velike količine hormona koji se u trudnoći luče je povećanje spolnih organa. Maternica se primjerice poveća s približno 50 grama (g) na 1.100 g, a dojke se otprilike povećaju dvostruko. Istodobno se poveća rodnica, a ulaz u nju se proširi. Hormoni u trudnoći mogu značajno promijeniti izgled trudnice, što se ponekad očituje razvojem edema, akni te muških ili akromegaličnih obilježja (2).

1.1.2. Metabolizam u trudnoći

Zbog pojačanog lučenja hormona u trudnoći, uključujući tiroksin, hormone kore nadbubrežnih žlijezda i spolne hormone, bazalni metabolizam majke u drugoj polovici trudnoće se poveća za otprilike 15%. Zbog dodatnog tereta koji nosi, za mišićnu aktivnost u trudnoći se troši više energije nego što je potrebno u normalnom stanju (2).

Prva polovica trudnoće definirana je kao anaboličko stanje. Tada raste želja za uzimanjem hrane, a majka dobije oko 3,5 kilograma (kg) masti i oko 900 g bjelančevina. Tijekom drugog tromjesečja metabolizam postaje kataboličan, iskorištava se rezervna mast i povećava rezistencija na inzulin. Za sve ove promjene odgovorni su progesteron i humani placentni laktogen (HPL), novonastali hormon u majčinu tijelu. Oni nakon obroka mijenjaju osjetljivost na inzulin i iskorištavanje glukoze. Iz toga su razloga kod trudnica po obroku više vrijednosti glukoze, inzulina, triglicerida i slobodnih masnih kiselina. Nakon gladovanja, glukoza u krvi se smanjuje jače i brže nego u stanju izvan trudnoće jer je iskorištavaju i posteljica i fetus (1).

1.1.3. Povećanje tjelesne mase u trudnoći

Tjelesna težina majke u trudnoći se prosječno poveća za 12 do 18 kg, a najveći dio tog porasta nastaje u posljednja dva tromjesečja. Od toga, tjelesna masa fetusa čini oko 4 kg, a amnijska tekućina, posteljica i fetalne ovojnice približno 2 kg. Masa maternice se poveća otprilike za 1,5 kg, a dojki za 1 kg. Preostali dio povećanja tjelesne mase (koji iznosi oko 4-9 kg) čine višak tekućine u krvi i izvanstaničnoj tekućini (oko 2,5 kg), te općenito zalihe masti (od 1,5 do 6,5 kg). Višak tekućine u majčinom tijelu izlučuje se mokraćom tijekom prvih nekoliko dana nakon poroda, odnosno nakon prestanka lučenja hormona posteljice koji zadržavaju tekućinu u tijelu.

Trudnice često imaju izrazito povećanu želju za hranom, dijelom zbog toga što fetus uzima hranjive tvari iz majčine krvi, a dijelom zbog utjecaja hormona. Zbog toga je prijeko potrebno vršiti dobar perinatalni nadzor nad prehranom trudnica (2).

1.1.4. Cirkulacijski sustav majke

U zadnjem mjesecu trudnoće kroz posteljicu u jednoj minuti u prosjeku protječe 625 mililitara (mL) majčine krvi. Zbog toga, ali i zbog općeg povećanja majčinog metabolizma, srčani volumen majke se potkraj 27. tjedna gestacije poveća na vrijednost koja je 30-40% veća od normalne. Zbog još nerazjašnjenih razloga, srčani minutni volumen se posljednjih osam tjedana trudnoće gotovo normalizira unatoč velikom krvnom protoku kroz maternicu.

Zbog povećanja bazalnog metabolizma i tjelesne mase ukupna količina kisika koju trudnica troši pred porod veća je oko 20% od normalnih vrijednosti. Kako maternica raste, tako potiskuje trbuh prema dijafragmi, pa se njeno gibanje smanji. Iz upravo tih razloga, kao i zbog učinka progesterona na osjetljivost dišnog sustava na ugljikov dioksid, poveća se frekvencija disanja i udisajni kapacitet (2).

1.2. RAST I RAZVOJ PLODA

Svaki ljudski život započinje oplođenom jajnom stanicom. Od trenutka začeća do rođenja tjelesna masa poveća se oko šest milijardi puta. Embrionalnim razdobljem nazivamo razdoblje u kojem se zametak, odnosno embrij razvija od oplođene jajne stanice do formiranja osnova organa i traje do osmog tjedna gestacije. Od tada počinje fetalno razdoblje koje traje do trenutka porođaja, kada fetus postaje novorođenče (3, 4).

1.2.1. Funkcionalni razvoj i metabolizam fetusa

Tijekom fetalnog razdoblja odvija se diferencijacija, dinamičan rast i razvoj ploda te funkcionalne i morfološke promjene. Rast i razvoj ploda složen je proces koji uključuje međudjelovanje majke, posteljice i fetusa. Ovisan je o količini glukoze, lipida, aminokiselina, genetskoj predispoziciji te majčinom i fetalnom endokrinom sustavu (4).

Posteljica i fetalne membrane isprva se razvijaju znatno brže nego sam fetus. Fetus najbrže raste u posljednjem tromjesečju trudnoće, kada se njegova masa gotovo udvostruči. Do 12. tjedna fetus je dug oko 10 cm (centimetara), u 20. tjednu oko 25 cm, a u 40. tjednu, u vrijeme rođenja, oko 53 cm. Tjelesna masa fetusa gotovo je zanemariva u prvih 12 tjedana, da bi u 23. tjednu dosegla tek oko 0,5 kg. Tek se u posljednjem tromjesečju trudnoće masa fetusa znatno povećava, da bi u vrijeme rođenja iznosila oko 3,5 kg.

Jedan od najvećih izvora energije za fetus jest glukoza. Fetus može pohraniti veliku količinu masti i bjelančevina. Mast se ne apsorbira direktno iz majčine krvi već se ona najvećim dijelom sintetizira iz glukoze. Za vrijeme fetalnog života disanje nije moguće, jer je amnijska šupljina ispunjena tekućinom, no pred kraj prvog tromjesečja trudnoće, kod fetusa se pojavljuju pokušaji dišnih pokreta. Upravo zbog nefunkcionalnosti pluća tijekom fetalnog života cirkulacijski sustav fetusa potpuno je drugačiji od cirkulacijskog sustava novorođenčeta (5).

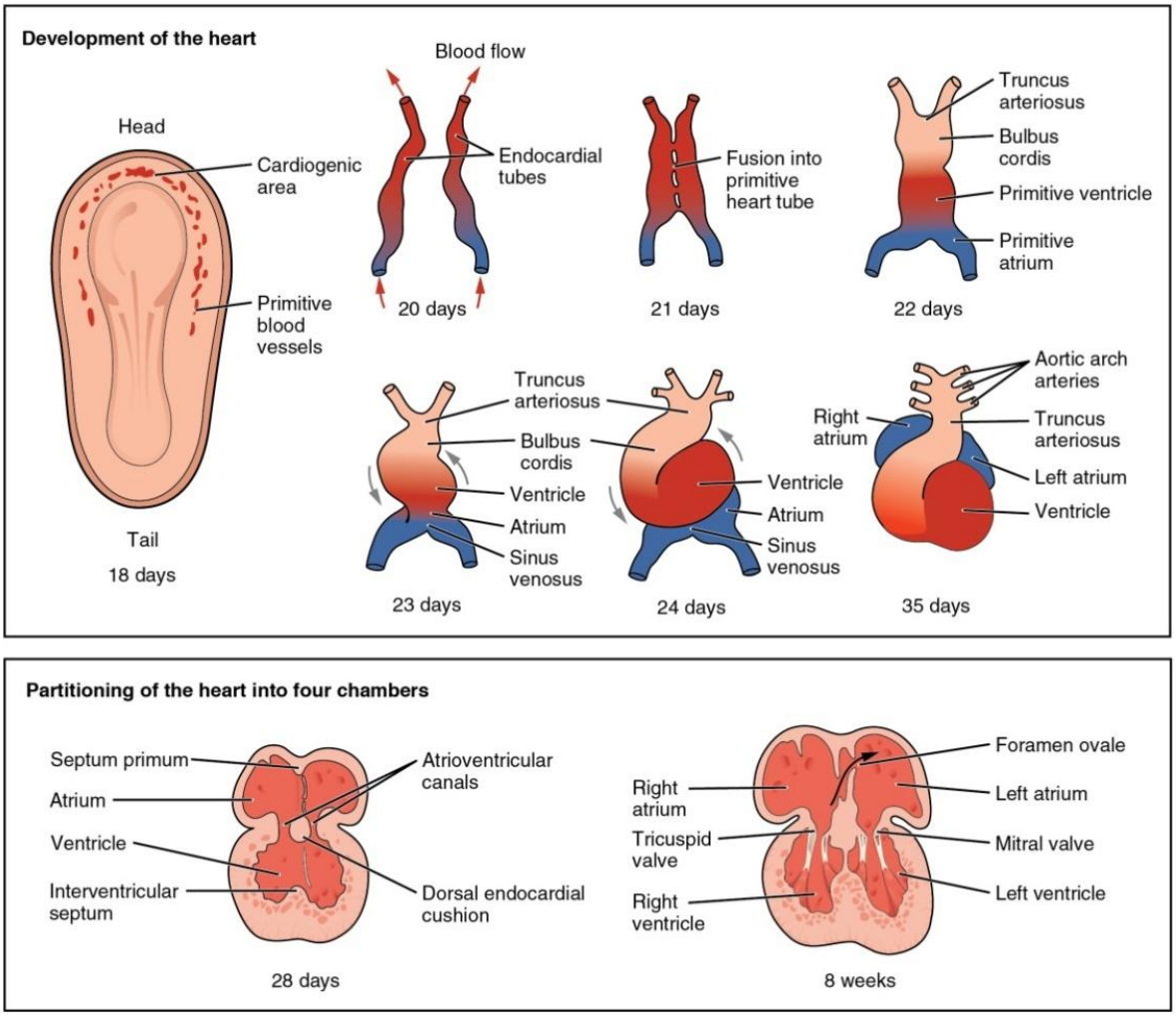
1.3. FETALNO SRCE

Ljudsko srce počinje kucati u 4. tjednu gestacije, frekvencijom oko 65 otkucaja u minuti. Taj broj se stalno povećava, da bi neposredno prije rođenja iznosio oko 140 otkucaja u minuti.
Tijekom fetalnog života pluća uglavnom ne funkcioniraju, a jetra funkcionira tek djelomično te fetalno srce ne treba prebacivati mnogo krvi ni kroz pluća, ni kroz jetru. Međutim ono mora ostvariti veliki protok krvi kroz posteljicu (5).

1.3.1. Embriologija fetalnog srca

Prve krvne žile se u ljudskom embriju pojavljuju sredinom trećeg tjedna gestacije, kada opskrba embrija hranjivim tvarima samo difuzijom iz majčina tkiva

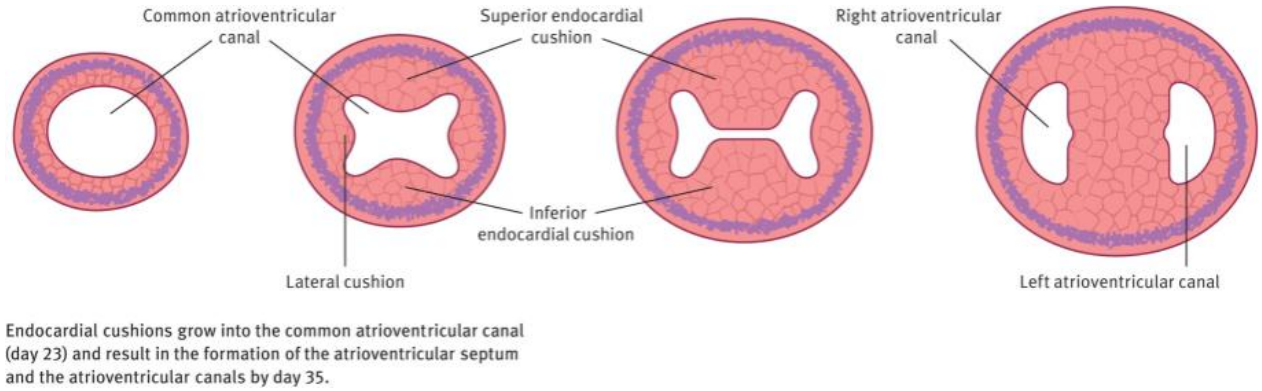
postane nedostatna. U početku parne srčane cjevčice spajaju se 22. dana razvoja u jednu malo zavijeniju srčanu cijev koja se sastoji od unutrašnje endokardijalne cijevi i vanjskog miokardijalnog omotača. Između 4. i 7. tjedna srce se na karakterističan način podijelina četiri šupljine (Slika 1).



Slika 1. Embriologija srca

Izvor:https://cnx.org/resources/b827d86b26752073f69c692332e2b01c83a6fdec/2037_Embryonic_Development_of_Heart. Pristupljeno: 31.05.2018.

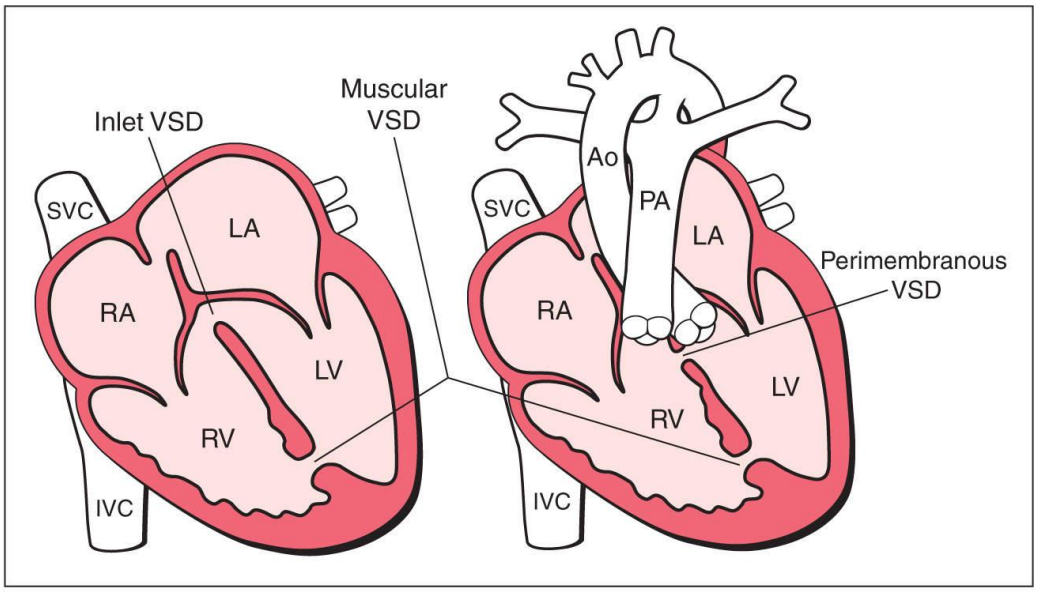
Pregrađivanje srca djelomično počiva na razvoju endokardijalnih jastučića u atrioventrikularnom kanalu i u području konusa i trunkusa (Slika 2). Zbog ključnog smještaja endokardijalnih jastučića mnoge su malformacije srca posljedica nepravilnosti njihovog oblikovanja. Atrioventrikularni kanal okružen je s četiri endokardijalna jastučića. Spajanjem donjeg i gornjeg jastučića otvor se podijeli na lijevi i desni atrioventrikularni kanal. Jastučići se tada stanje i očvrsnu te od njih na lijevoj strani nastane mitralna (bikuspidalna) valvula, a na desnoj trikuspidalna valvula.



Slika 2. Prikaz pregrađivanja srca

Izvor: https://www.cambridge.org/core/books/mrcog-part-one/development-of-the-heart-and-the-fetal-circulation/5309996376203F1AEA62BC92B90E8C24/core-reader. Pristupljeno: 31.05.2018.

Interventrikularni septum (IVS) građen je od debljeg, mišićnog dijela i tanjeg, membranoznog dijela, koji nastaje spajanjem donjeg atrioventrikularnog jastučića, desnog konusnog grebena i lijevog konusnog grebena. Zbog same kompleksnosti embriologije, nerijetko se ta tri dijela ne spoje pa ostaje otvor, odnosno defekt IVS-a, koji može postojati kao izolirana anomalija ili biti popraćen drugim anomalijama (6) (Slika 3). Defekt IVS-a (eng. *Ventricular Septal Defect*, *VSD*) ujedno je jedna od najčešćih prirođenih srčanih anomalija (eng. *Congenital Heart Disease*, *CHD*), s prevalencijom od oko 25-30% u odnosu na ukupan broj prirođenih srčanih grešaka u populaciji (7).



Slika 3. Tipovi defekta IVS-a (prikazani su inlet, muskularni i perimembranozni VSD)

Izvor: https://obgynkey.com/atrial-ventricular-and-atrioventricular-septal-defects/. Pristupljeno: 03.06.2018.

1.3.2. Fiziologija fetalnog srca i fetoplacentarna cirkulacija

Završetkom embriogeneze fetalno srce i fetalni krvni optjecaj prilagođeni su intrauterinom životu. Može se reći da je posteljica glavni nutritivni i respiratorni organ fetusa, s obzirom da za vrijeme intrauterinog života pluća nemaju ulogu primarne izmjene plinova.

Krv u posteljicu iz organizma fetusa dolazi putem dvije pupčane arterije. U posteljici se u krvi izmjenjuju plinovi i nutritivne tvari, te se krv obogaćena kisikom i hranjivim tvarima putem pupčane vene vraća natrag u fetalni organizam. Pupčana vena se u fetalnom abdomenu spaja izravno s donjom šupljom venom preko veze *(shunta)* kojeg nazivamo *venski duktus (lat. ductus venosus)* i uglavnom mimoilazi jetru.
Najveći se dio krvi, koja je donjom šupljom venom ušla u desnu pretklijetku usmjerava stražnjim dijelom desne pretklijetke kroz *ovalni otvor (lat. foramen ovale)* u lijevu pretklijetku. Krv koja iz gornje šuplje vene ulazi u desnu pretklijetku usmjerava se prema dolje kroz trikuspidalno ušće u desnu klijetku. To je uglavnom deoksigenizirana krv iz područja glave fetusa, koju desna klijetka za vrijeme sistole izbacuje u plućnu arteriju. Gotovo sva ta krv prolazi kroz *arterijski duktus (lat. ductus arteriosus), shunt* koji spaja plućnu arteriju i aortu. Dio krvi, koji ode u pluća, plućnim se venama vraća u lijevu pretklijetku gdje se miješa sa znatno većom količinom krvi koja je u njega dospjela kroz *foramen ovale* iz desne pretklijetke. Ta oksigenizirana krv iz posteljice koja svojim većim dijelom ulazi u lijevu stranu srca, prolazi kroz mitralno ušće u lijevu klijetku, gdje za vrijeme sistole, kroz aortu, jedan dio te krvi odlazi u arterije koje krvlju opskrbljuju glavu i ruke. Ostatak krvi odlazi u silaznu aortu, te se kroz dvije pupčane arterije vraća natrag u posteljicu, gdje se deoksigenizirana krv ponovno oksigenizira.

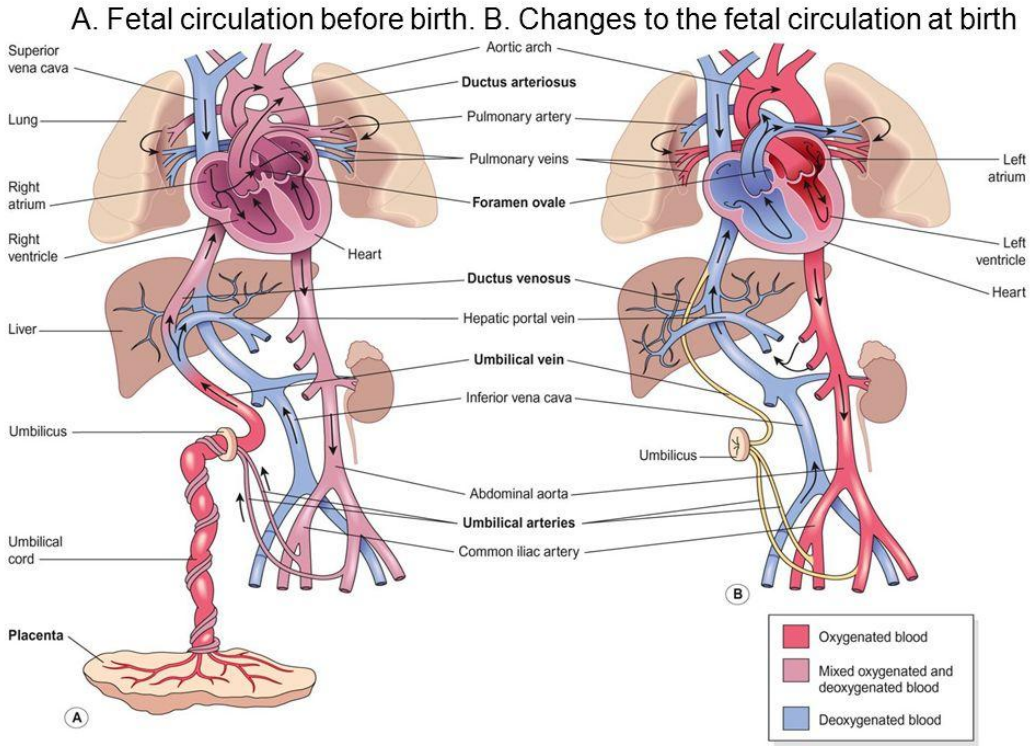
Od ukupne količine krvi kroz posteljicu prolazi oko 55%, a za sva fetalna tkiva ostaje samo oko 45%. Za vrijeme fetalnog života kroz pluća protječe samo 12% krvi (5, 8).

1.3.3. Prilagodba cirkulacije po porodu

U trenutku rođenja prekida se komunikacija između fetusa i posteljice. S prvim udisajem fetalna pluća se prošire, preuzimajući tako respiratornu funkciju posteljice (8). Prestankom golemog krvnog protoka kroz posteljicu otpor u sistemnoj cirkulaciji prilikom rođenja se otprilike udvostruči. Iz tog se razloga povisi tlak u aorti, kao i u lijevoj klijetki i lijevoj pretklijetki. Zbog ulaska zraka u pluća nastaje vazodilatacija, a otpor u protjecanju krvi kroz pluća se čak peterostruko smanjuje, što smanjuje tlak u plućnoj arteriji, desnoj klijetki i desnoj pretklijetki.

Zbog promjene tlakova u pretklijetkama, koji sekundarno nastaju zbog otpora u plućnom i sistemnom krvotoku poslije rođenja, krv protječe natrag kroz *foramen ovale*, odnosno protječe iz lijeve pretklijetke u desnu pretklijetku, a ne u suprotnom smjeru, kao što je to bio slučaj tijekom fetalnog života. Iz tog razloga se zatvara mali zalistak koji prekriva *foramen ovale* na lijevoj strani atrijskog septuma, čime se sprječava daljnji protok kroz *foramen ovale* (Slika 4).

Za nekoliko mjeseci do nekoliko godina u dvije trećine svih ljudi taj zalistak sraste preko *foramena ovale* i zauvijek ga zatvori.



Slika 4. Prikaz fetalne cirkulacije za vrijeme intrauterinog života (A) i nakon poroda (B)

Izvor: http://slideplayer.com/10623656/36/images/2/A.+Fetal+circulation+before+birth.+B.jpg. Pristupljeno 03.06.2018.

Zatvara se i *arterijski duktus* zbog povećane oksigenizacije krvi koja zbog njega protječe, kao i zbog gubitaka vazodilatacijskog učinka *prostaglandina* E_2.

Kod malog broja osoba *foramen ovale* i *arterijski duktus* mogu ostati otvoreni tijekom cijelog života.

Jedan do tri sata nakon poroda, mišićna stjenka *venskog duktusa* se snažno stegne pa se i taj put zatvori. Zbog toga se tlak u portalnoj veni povisi, pa portalna venska krv poteče kroz jetrene sinuse. Venski duktus se gotovo uvijek zatvori, ali se o uzrocima njegovog zatvaranja malo toga zna (5).

1.4. GESTACIJSKI DIJABETES

Gestacijski dijabetes melitus (GDM) definiran je kao bilo koji stupanj intolerancije glukoze koji se prvi put dijagnosticira u trudnoći. Definicija se odnosi na gestacijski dijabetes reguliran prehranom i na gestacijski dijabetes ovisan o inzulinu, neovisno o njegovom postojanju nakon trudnoće. Uključuje i mogućnost ranije neprepoznate intolerancije glukoze, kao i njen početak u samoj trudnoći (9, 10).

Gestacijski dijabetes uzrokuje poremećaj metabolizma ugljikohidrata i promjenu okoline u kojoj se razvija fetus, što dovodi do komplikacija kao što je nastanak kongenitalnih malformacija, hiperinzulinemije, poremećaja rasta fetusa, mrtvorođenosti, usporenog sazrijevanja organa i neonatalne smrti. Učestalost gestacijskog dijabetesa u trudnoći kreće se u rasponu od 3% do 14%, ovisno o načinu prenatalne skrbi i primjene dijagnostike u određenoj populaciji (11, 12, 13).

Prema podatcima Ljetopisa Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u Republici Hrvatskoj je od ukupno 15.035 zabilježenih komplikacija u trudnoći 2016. godine (u odnosu na 14.461 komplikaciju u 2015. godini), najučestaliji upravo GDM, i to u 2.585 slučajeva, kod ukupno 7,0% rodilja što predstavlja značajan porast u odnosu na 2015. godinu (1.842 slučaja, odnosno 5,0%) (14).

S obzirom da se gestacijski dijabetes smatra predijabetičkim stanjem, majke koje imaju poremećaj šećera u trudnoći imaju visoki rizik od razvoja dijabetesa melitusa (DM) nakon trudnoće (9).

1.4.1. Patofiziologija gestacijskog dijabetesa u trudnoći

Metabolizam ugljikohidrata je veoma kompleksan te omogućuje iskorištavanje majčine energije unesene hranom, ne samo za njene potrebe, već i za potrebe fetusa i njegov konstantan rast i razvoj (15). Kod zdravih trudnica metabolizam ugljikohidrata kreće se u smjeru dijabetesa, tolerancija glukoze se povećava, što znači da trudnoća ima

dijabetogeni utjecaj. U trudnoći se nakon jela, zbog inzulinske rezistencije, povećava razina glukoze u krvi kako bi se omogućio veći prijelaz glukoze od majke prema fetusu pa se adaptacija na inzulinsku rezistenciju može objasniti potrebom fetusa za glukozom (16).

Tolerancija glukoze unatoč povećanju razine inzulina u plazmi se pogoršava. Ako lučenje inzulina postane nedovoljno da prevlada inzulinsku rezistenciju, nastaje intolerancija glukoze, odnosno nastaje GDM. Glavna patofiziološka slika GDM-a jest inzulinska rezistencija pa je tako GDM patološki sličan dijabetesu tipa II (17).

1.4.2. Rizici za nastanak gestacijskog dijabetesa

Dob trudnice je jedan od najrizičnijih čimbenika za nastanak GDM-a. Rizik od nastankaGDM-a nakon 25. godine raste za 4% za svaku slijedeću godinu starosti majke.

Rizik je također je povećan kod pozitivne obiteljske anamneze DM-a, posebice DM-a tipa II, povišenog indeksa tjelesne mase (eng. *Body Mass Index, BMI*) prije trudnoće, već rođenog makrosomnog djeteta iz prijašnje trudnoće, polihidramniona u prijašnjoj trudnoći te pušenja.

Pretilost prije trudnoće i visok porast tjelesne mase u samoj trudnoći predispozicija su za razvoj GDM-a i rani početak DM-a tipa II (18, 19). Prekomjerna tjelesna težina utječe na nastanak dijabetesa u trudnoći najvjerojatnije zbog svog učinka smanjenja osjetljivosti na inzulin. Ženama s BMI 30 i više, u trudnoći je tri puta češće dijagnosticiran GDM nego kod žena kod kojih je BMI manji od 20 (20).

Kod trudnica s GDM-om povećan je rizik od nastanka istog poremećaja i u sljedećoj trudnoći (21).

1.4.3. HAPO studija – kriterij za postavljanje dijagnoze gestacijskog dijabetesa

Zbog nedostatka standardiziranih kriterija za postavljanje dijagnoze GDM-a i velikih razlika između pojedinih referentnih vrijednosti na međunarodnoj razini, kao što su kriteriji temeljeni na općoj populaciji, neprilagođeni fiziološkim promjenama i promjeni metabolizma ugljikohidrata koje se u trudnoći događaju, te neuzimanja u obzir ishoda dijabetičkih trudnoća, 2008. godine objavljena je HAPO studija (*eng. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes*), koja je provedena na međunarodnoj razini kako bi se postigao dogovor za određivanje dijagnostičkih kriterija za postavljanje dijagnoze GDM-a. Istraživanje je provedeno kako bi se razjasnili rizici od štetnih ishoda trudnoća povezanih s različitim stupnjevima majčine intolerancije glukoze (22, 23).

1.4.3.1. Metode i kriteriji HAPO studije

Svaka ispitanica podvrgnuta je dvosatnom oralnom testu tolerancije glukoze (OGTT) uz opterećenje od 75g glukoze, između 24. i 32. tjedna gestacije. Također su uzeti podatci o tjelesnoj visini i težini trudnica te su izmjerene vrijednosti krvnog tlaka. Ukupno je analizirano 23.316 parova trudnica i njihove novorođenčadi. Pri porodu je uzet uzorak krvi iz pupkovine te je dobiveni uzorak analiziran na vrijednost glukoze i C peptida. Budući da oko 15% krvi iz pupkovine ima hemolizu, koja povećava razgradnju inzulina, ali ne utječe na razinu C peptida, upravo je C peptid izabran kao marker vrijednosti razine inzulina kod fetusa. Unutar 72 sata od poroda uzete su antropometrijske mjere svakog novorođenčeta koje su podrazumijevale težinu, dužinu, opseg glavice i debljinu masnog tkiva mjerenu na bokovima, subskapularno i na razini tricepsa.

U studiji su također u obzir uzeti i sljedeći kriteriji:

- prvi porod carski rez (lat. *sectio caesarea; SC*)

- porod prije 37. tjedna gestacije
- porođajna težina iznad 90 centile za gestacijsku dob
- klinička neonatalna hipoglikemija
- porođajna ozljeda djeteta (distorzija ramena)
- neonatalna intenzivna skrb
- hiperbilirubinemija
- preeklampsija
- fetalna hiperinzulinemija (vrijednost C peptida u pupkovini >90 centile)

Prema HAPO studiji, za postavljanje dijagnoze GDM-a potrebno je prvu vrijednost glukoze iz venske plazme uzeti na tašte, a onda provesti opterećenje od 75 g glukoze te mjeriti prvu vrijednost koncentracije glukoze u venskoj plazmi nakon 60 minuta, a drugu vrijednost nakon 120 minuta. Za postavljanje dijagnoze GDM-a dovoljno je da barem jedna od navedenih koncentracija glukoze u venskoj plazmi bude jednaka ili veća od graničnih vrijednosti (23):

- na tašte: ≥ 5.1 mmol/L (milimol po litri),
- jedan sat nakon opterećenja 75 g OGTT-om: ≥ 10 mmol/L,
- dva sata nakon opterećenja 75 g OGTT-om: ≥ 8.5 mmol/L.

1.4.4. Načini liječenja gestacijskog dijabetesa

1.4.4.1. Prehrana

Po preporuci Američke udruge za dijabetes (*eng. American Diabetes Association, ADA),* svakoj trudnici kojoj je dijagnosticiran GDM preporučeno je nutricionističko savjetovanje i dijabetička dijeta, koja bi trebala biti prilagođena tjelesnoj građi svake trudnice. Prilagođena dijetalna prehrana trebala bi uključivati

dovoljnu opskrbu hranjivim tvarima za potrebe trudnoće, ali i biti dosljedna, kako bi se uspostavila odgovarajuća razina glukoze u krvi. Za trudnice koje imaju BMI >30 kg/m^2 (kilogram po kvadratnom metru) potrebno je uvesti dodatno kalorijsko ograničenje i redukciju unosa ugljikohidrata kako bi se smanjila hiperinzulinemija (9).

1.4.4.2. Inzulin

Inzulin ne prolazi posteljicu i ne nalazimo ga u majčinom mlijeku, stoga je najoptimalnija metoda izbora liječenja u trudnoći i za vrijeme dojenja. Kada se dijabetičkom dijetom ne uspijeva uspostaviti odgovarajuća razina glukoze u krvi majke, preporuča se uvođenje inzulina. Liječenje inzulinom također se preporuča kada je vrijednost glukoze na tašte viša od 6.1 mmol/L ili kad je srednja vrijednost glukoze u dnevnom profilu viša od 7 mmol/L (9, 24 ,25).

1.4.4.3. Oralni hipoglikemici

Oralni hipoglikemici prolaze posteljicu i njihovo korištenje za vrijeme trudnoće nije preporučljivo zbog rizika teratogenog utjecaja na fetus (9, 26).
Ipak, njihovo korištenje u vrijeme trudnoće nije dovoljno istraženo. Neke najnovije studije su pokazale da oralni hipoglikemici nisu povezani s češćim perinatalnim komplikacijama u odnosu na inzulin i da njihova uporaba može biti sigurna i prihvatljiva za vrijeme trudnoće, bez rizika od teratogenih utjecaja na fetus (26, 27, 28).

1.4.4.4. Fizička aktivnost

Svim trudnicama s GDM-om trebala bi biti preporučena promjena stila života uključujući održavanje normalne tjelesne težine reguliranom pravilnom prehranom i fizičkom aktivnošću, ukoliko za to ne postoje kontraindikacije. Fizička aktivnost u trudnoći pokazala se korisnom, osobito u kontroliranju porasta tjelesne težine u

trudnoći. Najčešće se preporučuju aerobne vježbe. Dokazano je da fizička aktivnost u trudnoći nema nikakvih štetnih utjecaja na fetus (9, 29).

1.4.5. Utjecaj majčine hiperglikemije na fetus/dijete

Trudnice s GDM-om imaju povećani rizik od razvoja hipertenzije u trudnoći kao i rizik od razvoja DM-a tipa II nakon trudnoće. Također postoji rizik od perinatalne ozljede djeteta ili rizičnog perinatalnog ishoda, induciranog poroda ili poroda carskim rezom (30, 31, 32, 33).

Rizik od razvoja hipertenzije u dijabetičkoj trudnoći povećava i rizik od preeklampsije. Hipertenzija je česta komplikacija DM-a. U trudnoći može doći do komplikacija uzrokovanih hipertenzijom i proteinurijom, odnosno može doći do razvoja preeklampsije, što povećava perinatalni mortalitet i morbiditet. Preeklampsija se pojavljuje u čak 20 % dijabetičkih trudnoća (34).

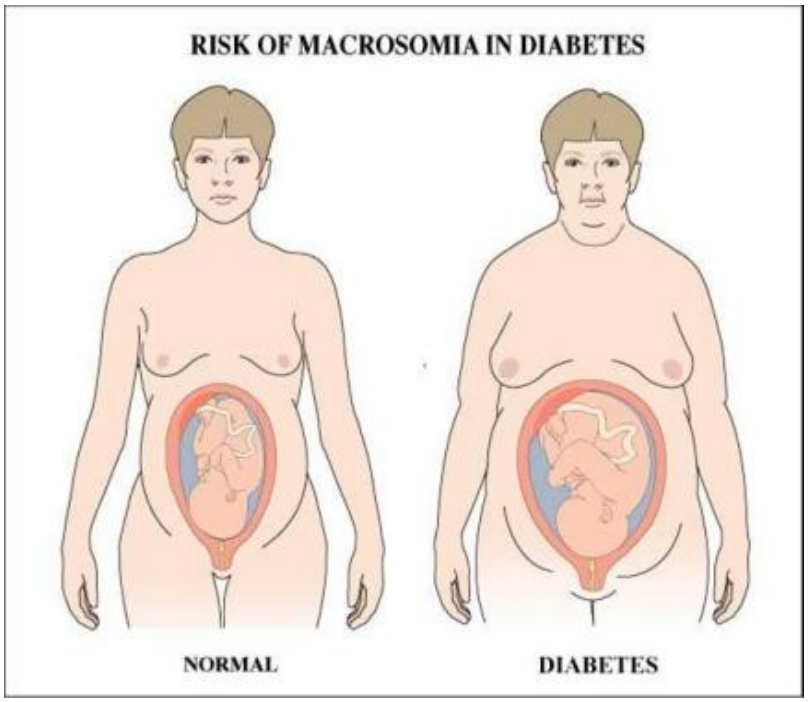
Najčešći negativni ishodi dijabetičke trudnoće su kongenitalne malformacije, mrtvorođenost i prekomjeran rast fetusa.

Kongenitalne malformacije češće su kod djece majki dijabetičarki. Loša kontrola hiperglikemije u vrijeme začeća i tijekom prvog tromjesečja usko je povezana s povišenom stopom prirođenih kongenitalnih anomalija, perinatalnim morbiditetom i mortalitetom, ali i mnogi drugi čimbenici u interakciji s glukozom i genotipom fetusa mogu imati teratogeni utjecaj na plod (35, 36, 37). Najčešće su malformacije srca i krvnih žila i središnjeg živčanog sustava (38).

Povećan BMI majke prije trudnoće povećava rizik od prirođenih kongenitalnih malformacija fetusa, što bi značilo da se učinak GDM-a na fetus značajno razlikuje kod pretilih majki u odnosu na učinak kod majki s normalnom ili niskom tjelesnom težinom (39).

Ultrazvučna dijagnostika ima iznimnu važnost u procjeni dobi trudnoće i procjeni fetalnog rasta te otkrivanju kongenitalnih malformacija. Zakašnjele ovulacije u prosjeku su češće u trudnoći s GDM-om pa je tako nerijetko gestacijska dob kraća od amenoreje (40). Porod prije 38. tjedna gestacije može povećati rizik od neonatalnog mortaliteta povezanog s prematuritetom, dok porod u kasnijim tjednima gestacije predstavlja rizik od makrosomije, distorzije ramena novorođenčeta tijekom poroda te mrtvorođenosti (41).

DM majke tijekom trudnoće izlaže fetus hiperglikemiji, što rezultira fetalnom hiperinzulinemijom koja uzrokuje ubrzan rast fetusa i rađanje makrosomnog djeteta, novorođenčeta čija porođajna težina iznosi preko 4000 g (Slika 5). Majčina hiperglikemija dovodi do fetalne hiperglikemije koja stimulira β-stanice gušterače fetusa na veću proizvodnju inzulina koja dovodi do hipertrofije i hiperplazije (17, 42).



Slika 5.

Izvor: http://www.soc.ucsb.edu/sexinfo/article/gestational-diabetes. Pristupljeno: 03.06.2018.

S obzirom da glukoza prolazi slobodno kroz posteljicu, majčina hiperglikemija uzrokovana gestacijskim dijabetesom rezultira povišenim razinama glukoze kod fetusa jer posteljica ne dopušta prijelaz inzulina od strane fetusa natrag prema majci, pa se tako velika količina majčine glukoze metabolizira u fetusu, uzokujući hiperinzulinemiju, prekomjeran rast fetusa, povećanu lipogenezu, visceromegaliju i kušingoidni izgled novorođenčeta (17, 43, 44) (Slika 6).



Slika 6. Normalno i makrosomno novorođenče

Izvor: https://www.medgadget.com/2018/04/fetal-macrosomia-market-highlight-by-diagnosis-and-treatment-healthy-growth-rate-of-4-1-in-worldwide-with-leading-player-forecast-to-2023.html.

Pristupljeno: 03.06.2018.

U literaturi se polihidramnij također navodi kao jedna od čestih komplikacija uzrokovana GDM-om (45, 46). Razina majčine glukoze u krvi i njena prekomjerna tjelesna težina doprinose adipoznosti fetusa, ali i fetalni faktori kao što je spol, pa su tako muška djeca u prosjeku veća od ženske djece, genetika i prisutnost ili odsutnost hiperinzulinemije također su važni čimbenici fetalnog rasta (44, 47, 48, 49). Djeca

rođena iz dijabetičke trudnoće imaju povećani rizik od pretilosti, intolerancije glukoze i razvoja dijabetesa u adolescenciji i ranoj odrasloj dobi (9).

1.4.6. Utjecaj majčine hiperglikemije na fetalno srce

Prirođene srčane greške jedne su od najčešćih kongenitalnih malformacija uzrokovanih majčinim dijabetesom. Mehanizam teratogenog učinka dijabetesa u embrionalnom razvoju i uzrok malformacija je nejasan. Ipak hiperglikemija se smatra glavnim uzrokom negativnog učinka na razvoj kardiovaskularnog sustava fetusa. Među najčešćim kongenitalnim srčanim greškama uzrokovanim dijabetesom su transpozicija velikih krvnih žila, atrezija mitralne i pulmonalne valvule, dvostruki izlaz velikih krvnih žila iz desnog ventrikla, tetralogija Fallot i fetalna kardiomiopatija (38).

U značajnom broju studija zabilježena je hipertrofija IVS-a kod srca fetusa, što znači da promijenjena srčana funkcija može prethoditi razvoju fetalne kardiomiopatije. Kardiomegalija je česta kod mrtvorođene djece majki s GDM-om i može doprinijeti riziku od fetalne smrti u dijabetičkim trudnoćama (50).

Hipertrofična kardiomoipatija je u dijabetičkim trudnoćama najčešće tranzitorna i bez trajnih posljedica za dijete, iako djeca majki s loše kontroliranim dijabetesom mogu imati značajne komplikacije oslabljene srčane funkcije (51, 52).

1.5. FETALNA EHOKARDIOGRAFIJA

Ehokardiografija je dijagnostička metoda koja se koristi ultrazvučnim (UZV) valovima koji svojim svojstvom odjeka omogućuju ispitivanje strukturnog, funkcionalnog i hemodinamskog kardiološkog statusa i detaljnog prikaza srčanih struktura (53). Prvu evaluaciju fetalnih srčanih struktura M-modom (eng. *Motion mode*) ostvario je Fred Winsberg 1972. godine (54). Kroz naredno desetljeće fetalna ehokardiografija doživljava velik zamah u razvoju i primjeni (55). Danas se dvodimenzionalni ultrazvučni prikaz te pulsni i Color Doppler smatraju alatom izbora za probir i široko se koriste za procjenu srčane strukture i funkcije fetusa za vrijeme trudnoće (56).

Strukturne anomalija srca i velikih krvnih žila jedne su od najčešćih kongenitalnih malformacija i zahvaćaju u prosjeku 8/1000 živorođene djece u populaciji (57, 58). Svrha fetalne ehokardiografije je pravovremeno otkrivanje prirođenih srčanih grešaka za vrijeme intrauterinog života te pravovremeno pripremanje za porod i liječenje životno ugroženog djeteta (7).

1.5.1. Indikacije za fetalnu ehokardiografiju

Prenatalni rutinski probir (eng. *screening*) obavezan je za sve trudnice i provode ga specijalisti ginekologije i obstetricije. Kvalitetan probir preduvjet je uspješnog otkrivanja kongenitalnih srčanih grešaka. U slučaju sumnje na prirođenu srčanu grešku kao i u slučaju postojanja nekih rizičnih majčinih ili fetalnih faktora, ginekolog upućuje trudnicu pedijatrijskom kardiologu na detaljni pregled srca fetusa (59).

Faktori rizika mogu se podijeliti na majčine i fetalne rizične faktore i opterećujuću obiteljsku anamnezu.

- Faktori rizika od strane majke:
    - Metaboličke bolesti, prvenstveno DM i fenilketonurija
    - Izlaganje teratogenim faktorima kao što su pojedini lijekovi ili infekcije (rubeola, citomegalovirus, toksoplazmoza, parvo virus)
    - Autoimune bolesti (kod povišenih anti-Ro i anti-La antitijela)
    - Prirođena srčana greška

- Faktori rizika od strane fetusa:
    - Sumnja na srčanu grešku
    - Aritmija
    - Kromosomopatija
    - Povećan nuhalni nabor
    - Fetalni hidrops
    - Cistični higrom
    - Omfalokela
    - Dijafragmalna hernija
    - Duodenalna atrezija
    - Traheoezofagealna fistula
    - Hipoplazija jedne umbilikalne arterije (eng. *Single Umbilical Artery, SUA*)
    - Oligohidramnij ili polihidramnij
    - Intrauterini zastoj u rastu
    - Monokorionska blizanačka trudnoća

- Opterećujuća obiteljska anamneza:
    - Rizik od ponavljanja srčane greške kod djece istih roditelja iznosi 2-3%, a u obiteljima gdje je oboljelo dvoje djece rizik raste na 10%
    - Ako jedan od roditelja ima prirođenu srčanu grešku, rizik iznosi 2-6%
    - Pozitivna obiteljska anamneza kardiomiopatije, genetskih poremećaja ili sindroma s pridruženom srčanom greškom (60, 61, 62).

Veoma je važno indicirati fetalnu ehokardiografiju u rizičnim trudnoćama, ali od ukupnog broja trudnica s rizičnim faktorima koje su upućene na fetalnu ehokardiografiju samo 10% fetusa ima prirođenu srčanu grešku. Više od 90% djece s

prirođenom srčanom greškom rođeno je iz potpuno uredne trudnoće bez ikakvih rizičnih faktora, stoga je precizan ultrazvučni probir srčanih struktura fetusa od iznimne važnosti (62).

1.5.2. Opće preporuke i gestacijska dob

Idealna gestacijska dob za detaljan prikaz strukturne građe srca je između 18. i 25. tjedna gestacije. Prije 18. tjedna gestacije evaluaciju otežava slaba rezolucija srčanih struktura zbog veličine srca, a nakon 32.-34. tjedna pregled otežava manjak amnijske tekućine, manja pokretljivost ploda i uznapredovala osifikacija kostiju fetusa. Procjena kvalitetnog UZV pregleda fetalnog srca uvelike je ovisna o vještini, iskustvu, tehnici i mogućnosti kvalitetnog prikaza struktura srca, analizi prikaza te o potpunom razumijevanju normalne morfologije srca i poznavanja mogućih abnormalnosti (60). Prenatalni ginekološki probir uključuje UZV pregled srčanih struktura fetusa, ali obično samo presjek četiri srčane komore. Takvim je pregledom prenatalno moguće otkriti oko 60% prirođenih srčanih grešaka. Za detaljan probir neophodno je prikazati ulaze i izlaze velikih krvnih žila te poprečne i uzdužne presjeke srca. Takvim prikazom osjetljivost otkrivanja anomalija srca i velikih krvnih žila značajno je povećana, do 70% (63).

1.5.3. Preporuke i procedure u ehokardiografskom pregledu fetalnog srca

1.5.3.1. Dvodimenzionalni prikaz (2D) fetalnog srca

Fetalno srce je malen i dinamičan organ, frekvencije od 120 do 180 otkucaja u minuti, gotovo dvostruko brže nego u odraslih ljudi, što uz njegovu udaljenost od sonde, dinamične fetalne pokrete i položaj fetusa, položaj posteljice ili adipoznost trudnice uvelike otežava pregled (64).

UZV pregled srca mora biti detaljan, sustavan i proceduralan. Pregled započinje preko majčina abdomena prikazom položaja fetusa kako bi se omogućila orijentacija. Zatim se prikazuje položaj srca i torakoabdominalnih organa kako bi se odredio situs. Kod situsa solitusa želudac i *apeks* (lat. vršak) srca se nalaze lijevo. Srce se u prsnom košu nalazi pod kutom od 45°, *apeksom* usmjerenim prema lijevo, te zauzima oko 1/3 prsnog koša.

U prikazu četiri srčane šupljine potrebno je obratiti pozornost na dvije pretklijetke i dvije klijetke, koje su približno iste veličine, debljine i kontraktiliteta. Pretklijetke i klijetke desne i lijeve strane srca veličinom su gotovo jednake, no posljednjih 10 tjedana trudnoće prisutna je blaga fiziološka dominacija desne strane srca. Svaka sumnja na disproporciju zahtjeva točnu evaluaciju struktura usporednu s normalnim vrijednostima, kako bi se sa sigurnošću isključila moguća anomalija.

Iznimno je važan detaljan prikaz intaktnog IVS-a, od *apeksa* do *cruxa* (lat. *križ*), kako bi se isključio septalni defekt, i prikaz insercija atrioventrikularnih valvula. Trikuspidalna valvula smještena je niže u odnosu na mitralnu valvulu, tzv. *„off setting"*.

Kod prikaza ventrikuloarterijske konkordance nužno je prikazati tzv. prikaz pet komora koji uključuje izlazni dio lijeve klijetke, aortalnu valvulu i četiri komore. Pomicanjem sonde kranijalnije prikazuje se izlazni dio desne klijetke, izlaz pulmonalne arterije, te križanje aorte i pulmonalne arterije i aorta i gornja šuplja vena u poprečnom prikazu. Ta se projekcija naziva prikaz tri krvne žile. Kod prikaza pulmonalne arterije važno je prikazati bifurkaciju i izlaz dviju pulmonalnih grana.

Pomakom sonde iz prikaza tri krvne žile prema kranijalno prikazuju se arterijski duktus i *istmus*, odnosno aortlani luk. U dugoj osi pri prikazu aortalnog luka i silazne aorte važno je prikazati izlaze tri velike krvne žile (*truncus arteriosus, art. carotis communis i art. subclavia*). U dugoj osi se također prikazuje i arterijski duktus.

Važan je prikaz i utoka gornje i donje šuplje vene u desnu pretklijetku te prikaz koronarnog sinusa.

1.5.3.2. Color Doppler (CD) i Pulsni-wave Doppler (PW)

Iako je dovoljan samo kvalitetan 2D prikaz da se detektira većina srčanih abnormalnosti, Color i Pulsni Doppler su sastavni dio fetalne ehokardiografije. CD i PW se koriste u kombinaciji kako bi se upotpunila točnost evaluacije uprocjeni brzine i smjera protoka kroz srčane šupljine i krvne žile. Iznimno je važan CD prikaz kontinuiteta IVS-a, od *apeksa* do *cruxa* kako bi se isključio VSD. CD i PW se primjenjuju i kod procjene protoka kroz *ductus venosus* i umbilikalne arterije, za procjenu pravilnog smjera protoka i prikaz sitnih struktura kao što su plućne vene, te za procjenu protokana valvulama kako bi se isključila moguća regurgitacija.

1.5.3.3. M-mode

M-mode se u fetalnoj ehokardiografiji najčešće primjenjuje kod evaluacije srčanih aritmija te daje informacije o dimenzijama srčanih struktura, debljini srčane stjenke, kontraktilitetu i srčanoj funkciji (65, 66).

Kako bi se osiguralo kvalitetno prenatalno i postnatalno praćenje djeteta i smanjio rizik od perinatalnog morbiditeta i mortaliteta, u dijabetičkim je trudnoćama zbog rizika od hipertrofije miokarda i promjene dijastoličke funkcije kod srca fetusa, nužno mjerenje debljina srčanih struktura. Hipertrofija IVS-a se javlja u čak 20-30% dijabetičkih trudnoća, pa se stoga kao marker najčešće mjeri debljina septuma, iako i debljina stražnjeg zida lijeve i desne klijetke može biti dobar pokazatelj. Iako hipertrofija miokarda nije upadljiva, lako se detektira fetalnom ehokardiografijom i usporedbom debljine septuma sa standardnim normogramima (67).

2. CILJ RADA

Cilj ovog rada je utvrditi povezanost hipertrofije IVS-a srca fetusa i učinka gestacijskog dijabetesa majki.

HIPOTEZA: Interventrikularni septum je zadebljan te je povećana učestalost hipertrofije interventrikularnog septuma kod fetusa čije majke boluju od gestacijskog dijabetesa.

3. IZVORI PODATAKA I METODE

3.1. Ustroj studije

Studija je ustrojena kao kohortno istraživanje.

3.2. Mjesto studije

Studija je provedena u kardiološkoj ambulanti Dječje bolnice Srebrnjak u Zagrebu, uz odobrenje Etičkog povjerenstva Dječje bolnice Srebrnjak.

3.3. Ispitanici

Sve pacijentice kojima je u trudnoći dijagnosticiran GDM i kojima je zbog toga indicirana fetalna ehokardiografija od siječnja 2017. do ožujka 2018, a koje su rodile od svibnja 2017. do travnja 2018. godine te njihovi fetusi/djeca.

3.4. Metode prikupljanja podataka

Podatci su prikupljeni propisanom metodom uvida u medicinsku dokumentaciju trudnica o tijeku same trudnoće, i arhivu Kardiološke ambulante Dječje bolnice Srebrnjak.

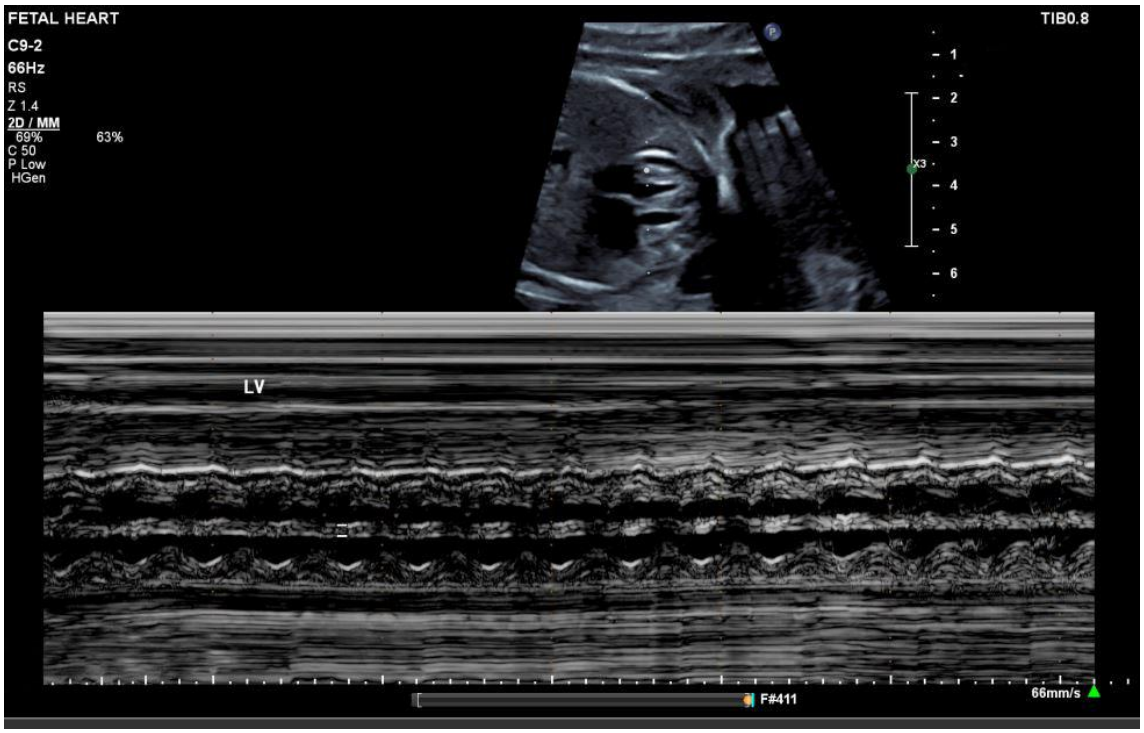
U istraživanje su uključene trudnice kojima je fetalna ehokardiografija napravljena između 19. i 36. tjedna gestacije, a kojima je metodom OGTT-a ili GUK (glukoza u krvi) profilom dijagnosticiran GDM te su kao terapiju u trudnoći provodile dijabetičku dijetu ili inzulinsku terapiju.

Dob trudnoće prikazana je u navršenim tjednima gestacije izračunatim prema datumu zadnje mestruacije. U slučaju neredovitih menstruacija ili odstupanja amenoreje od

UZV nalaza, tjedni gestacije određeni su prema datumu očekivanog termina poroda određenom od strane obstetričara.

Sve pacijentice su snimljene ultrazvučnim aparatima marke Philips, modelima Affiniti 70 i iE33. Osim dvodimenzionalnog, pulsnog i Doppler prikaza procjene, funkcije i strukturne građe srca, u M-modu je u svrhu procjene kardiomiopatije mjerena debljina IVS-a.

Debljina IVS-a je mjerena u M-modu, kursorom položenim perpendikularno u odnosu na IVS, neposredno ispod atrioventrikularnih valvula za vrijeme dijastole, kao što je prikazano na slici (Slika 7).



Slika 7.

Prikaz mjerenja debljine interventrikularnog septuma fetusa u M-modu

Djeca majki s GDM-om kontrolirana su u našoj kardiološkoj ambulanti u prvim mjesecima života. Djeca su snimljena ultrazvučnim aparatima marke Philips iE33 i General Electric (GE) Vivid S6 te je osim dvodimenzionalnog, pulsnog i Doppler prikaza procjene, funkcije i strukturne građe srca djeteta, u svrhu procjene kardiomiopatije mjerena debljina IVS-a. Debljina IVS-a postnatalno također je mjerena u M-modu, kursorom položenim perpendikularno u odnosu na IVS, neposredno ispod atrioventrikularnih valvula za vrijeme sistole.

Kriterij isključenja: dijabetes melitus tip I, hipertenzija majke, autoimune bolesti majke (Lupus i Sjögren), višeplodna trudnoća, bilo kakve kongenitalne anomalije fetusa, uključujući i prirođene srčane greške te bilo kakve kromosomske abnormalnosti fetusa.

Kontrolna skupina: zdrave trudnice s vrijednostima glukoze u krvi unutar referentnih vrijednosti, koje zadovoljavaju sve kriterije uključenja i isključenja.

3.5. Glavne mjere ishoda

Glavne mjere ishoda su izmjerene debljine IVS-a, mjerene u M-modu (izražene u milimetrima, mm). Podatci su prikupljeni mjerenjem, za vrijeme ultrazvučnog pregleda fetalne ehokardiografije. Debljina IVS-a mjerena je prenatalno i postnatalno, ultrazvučnim pregledom u prvim mjesecima života.

Zbog pouzdanijeg mjerenja, kod svih pacijenata debljina IVS-a je mjerena tri puta te je kao glavna mjera korišten prosjek ta tri mjerenja.

Za evaluaciju vrijednosti izmjerenih rezultata prema kriterijima za određivanje Z-skorova, prenatalno su bili potrebni podatci o tjednima gestacije, a postnatalno tjelesna težina i dužina djeteta.

Hipertrofija IVS-a za vrijednosti izmjerene prenatalno definirana je prema kriterijima Gagnon C. et al. (68), dostupnim na http://fetal.parameterz.com/gagnon#indexPage&ui-page=0-25, te za vrijednosti izmjerene postnatalno prema Kampmann C. et al. (69)

dostupnim na http://parameterz.blogspot.com/2008/09/m-mode-z-scores.html. Kao kriterij za postavljanje dijagnoze hipertrofije IVS-a uzeta je vrijednost Z-skora >1,65.

Promatrani parametri:

- Obilježja ispitivane skupine trudnica:
  - dob majke (godine)
  - gestacijska dob (tjedni + dani)
  - paritet (prvorotka/višerotka)
  - povišena razina glukoze u krvi (mmol/L)
  - tjelesna težina majke prije trudnoće (kg)
  - BMI (kg/m^2) majke prije trudnoće
  - porast na tjelesnoj težini u trudnoći (kg)
  - tjelesna težina majke pri porodu (kg)
  - BMI (kg/m^2) majke pri porodu
  - gestacijska dob pri porodu

- Obilježja ispitivane skupine djece:
  - porođajna težina (g)
  - porođajna dužina (cm)
  - spol
  - dob na postnatalnom pregledu
  - tjelesna težina na postnatalnom pregledu (g)
  - tjelesna dužina na postnatalnom pregledu (cm)

3.6. Statistička raščlamba

Rezultati su prikazani kao učestalost i postotak za kategorijske varijable te kao aritmetička sredina (AS) te standardna devijacija (SD) za kontinuirane varijable. Normalnost raspodjela kontinuiranih varijabli provedena je korištenjem Kolmogorov-Smirnov testa. Ocjena usporedbe između skupina provedena je korištenjem hi-kvadrat testa ili Fisher egzakt testa za kategorijske varijable te korištenjem Studentovog t-testa za nezavisne uzorke za kontinuirane varijable. Logističkom regresijom utrvđen je omjer šansi (OR) uz 95% interval pouzdanosti (CI) za pojavu hipertrofije IVS-a u djece majki s GDM-om. Za kriterij statističke značajnosti korištena je vrijednost $p<0.05$. Statistička analiza napravljena je računalnim programom STATISTICA verzija 12 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK).

4. REZULTATI

U Kardiološkoj ambulanti Dječje bolnice Srebrnjak, od siječnja 2017. do ožujka 2018. godine fetalnom ehokardiografijom ukupno je pregledano 1288 trudnica. Od ukupnog broja trudnica, njih 320 je upućeno na fetalnu ehokardiografiju zbog GDM-a, što iznosi oko 25% svih prvih pregleda fetalne ehokardiografije.

U periodu od studenog 2017. do lipnja 2018. godine postnatalno je pregledano 60 djece tih istih majki. Trudnice čija djeca nisu pregledana po porodu isključene su iz istraživanja. Od ukupno 60 trudnica i djece koji su pregledani postnatalno, njih 18 je isključeno iz istraživanja zbog nedostatka podataka, kronične ili autoimune bolesti majke, višeplodne trudnoće, prirođene srčane greške ili kromosomske aberacije djeteta.

U istraživanje su uključene 42 trudnice i njihova djeca, 21 u skupini s GDM-om i 21 u kontrolnoj skupini. Od ukupnog broja trudnica koje su uključene u istraživanje, kod njih 23 je u trudnoći indiciran kontrolni pregled fetalne ehokardiografije te je kontrolno pregledano 13 trudnica s GDM-om i 10 trudnica iz kontrolne skupine.

Od 21 trudnice u skupini GDM-a, njih 20 je provodilo dijabetičku dijetu, dok je jednoj trudnici u 27 tj. gestacije uz dijabetičku dijetu uvedena i inzulinska terapija.

Osnovne karakteristike pregledanih trudnica prikazane su u Tablici 1. Trudnice s GDM-om bile su u prosjeku pola godine starije od trudnica u kontrolnoj skupini (31.4 prema 30.9 godina), što je međusobno usporedivo (p=0.602). Trudnice s GDM-om češće su bile višerotke u odnosu na trudnice u kontrolnoj skupini (13 prema 7), uz graničnu statističku vrijednost (p=0.064).

Iako nije utvrđena statistički značajna razlika u tjelesnoj masi i porastu tjelesne mase u trudnoći među skupinama, trudnice s GDM-om imale su u prosjeku veću tjelesnu masu (72.67 prema 66.21 kg) i BMI (26.24 prema 23.94 kg/m^2) prije trudnoće i na porodu (TM: 84.19 prema 79.60 kg; BMI: 30.24 prema 28.74). Kod trudnica s GDM-om porast na tjelesnoj masi u trudnoći bio je manji nego kod trudnica u kontrolnoj skupini (11.52 prema 13.38 kg), što se može pripisati pridržavanju dijabetičke prehrane i ograničenog unosa ugljikohidrata kod trudnica s GDM-om.

Tablica 1. Osnovne karakteristike pregledanih trudnica te fetusa/djece prema skupini (GDM i KS)

	GDM (N=21)		KS (N=21)			
	AS	SD	AS	SD	Statistika	P
Dob majke (godine)	31.4	3.7	30.9	3.3	t=0.526	0.602
Paritet (višerotke)*	13	61.9	7	33.3	$\chi 2$=3.436	0.064
Gestacijska dob - prvi pregled (tjedana)	23.9	2.6	26.9	4.4	t=2.676	0.011
Gestacijska dob - kontrolni pregled (tjedana)	33.5	2.3	33.7	2.2	t=0.180	0.859
TMmajke prije trudnoće (kg)	72.67	16.62	66.21	14.21	t=1.353	0.184
TMmajke na porodu (kg)	84.19	16.72	79.60	15.54	t=0.922	0.362
Dobitak TM u trudnoći (kg)	11.52	6.29	13.38	3.58	t=1.176	0.247
BMI prije trudnoće (kg/m^2)	26.24	5.60	23.94	4.84	t=1.424	0.162
BMI na porodu (kg/m^2)	30.24	5.36	28.79	5.21	t=0.888	0.380
BMIdobitak u trudnoći (kg/m^2)	4.00	1.91	4.85	1.25	t=1.710	0.095
Gestacijska dob na porodu (tjedana)	38.8	1.6	39.1	1.6	t=0.578	0.567
Porod carskim rezom*	4	19.1	2	9.5	$\chi 2$=0.778	0.378
Žensko dijete*	8	38.1	9	42.9	$\chi 2$=0.099	0.753
PT (grama)	3430	370	3299	524	t=0.932	0.357
PD (cm)	50.0	2.0	50.0	2.6	t=0.068	0.947
Apgar	9.95	0.22	9.86	0.65	t=0.632	0.531
Dob na postnatalnom pregledu (mjeseci)	3.6	1.4	4.1	2.0	t=0.964	0.341
TT djeteta (grama)	6390	988	6437	946	t=0.104	0.918
TD djeteta (cm)	61.2	5.4	63.1	4.1	t=1.234	0.224
Težina (percentila)	42.8	30.7	44.6	23.3	t=0.210	0.835
Dužina (percentila)	47.1	33.0	53.6	38.0	t=0.594	0.556

*Podaci su prikazani kao broj i postotak.†Broj djece na kontroli – GDM (N=13), kontrole (N=10).GDM-gestacijski dijabetes melitus; KS-kontrolna skupina; AS-aritmetička sredina; SD-standardna devijacija; TM-tjelesna masa; BMI-indeks tjelesne mase; PT-porođajna težina; PD-porođajna dužina; TD-tjelesna dužina.

Prosječna gestacijska dob u trenutku poroda nije se značajno razlikovala među skupinama (38.8 prema 39.1 tjedana), kao ni učestalost poroda carskim rezom ($\chi 2$=0.778, p=0.378). Ukupno je rođeno nešto manje ženske djece u odnosu na mušku, ali u obje skupine podjednako (ženska djeca: GDM 8, KS 9).

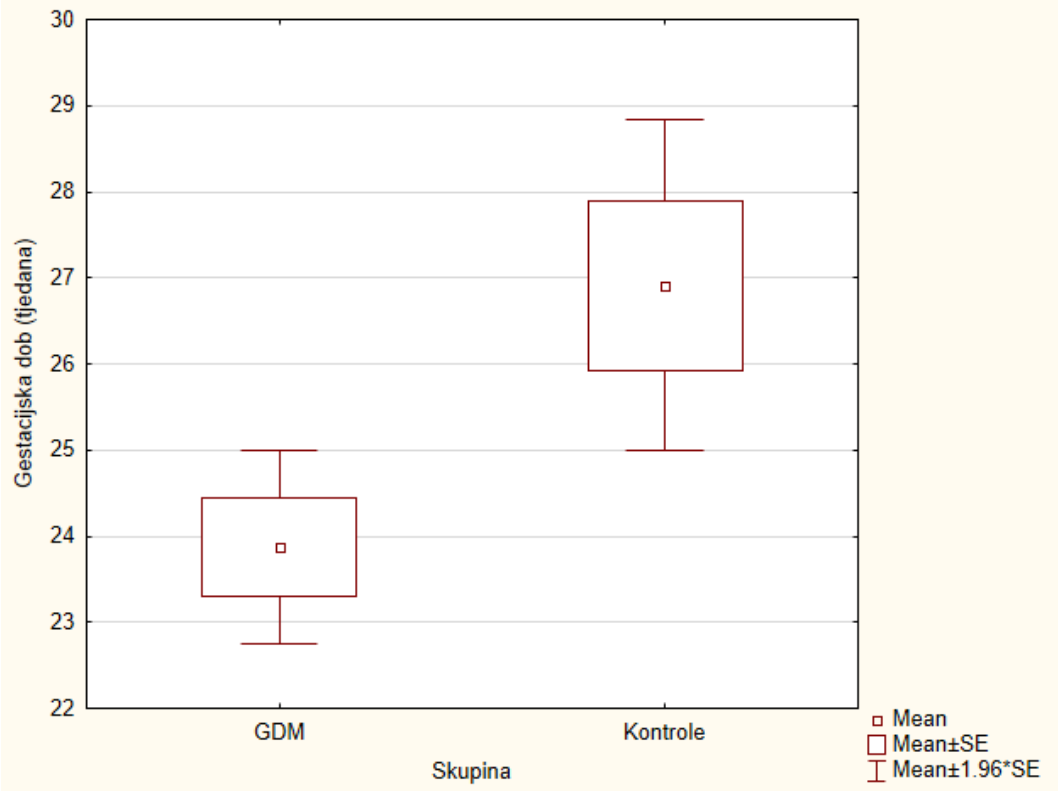
U istraživanju je praćena i tjelesna masa novorođenčadi, pa je tako novorođenčad majki s GDM-om bila u prosjeku teža, ali bez statistički značajne razlike (t=0.932; p=0.357),

dok je dužina novorođenčadi u obje skupine podjednaka (t=0.068, p=0.947). Praćen je i Apgar skor koji je usporediv među skupinama (t=0.632, p=0.531).

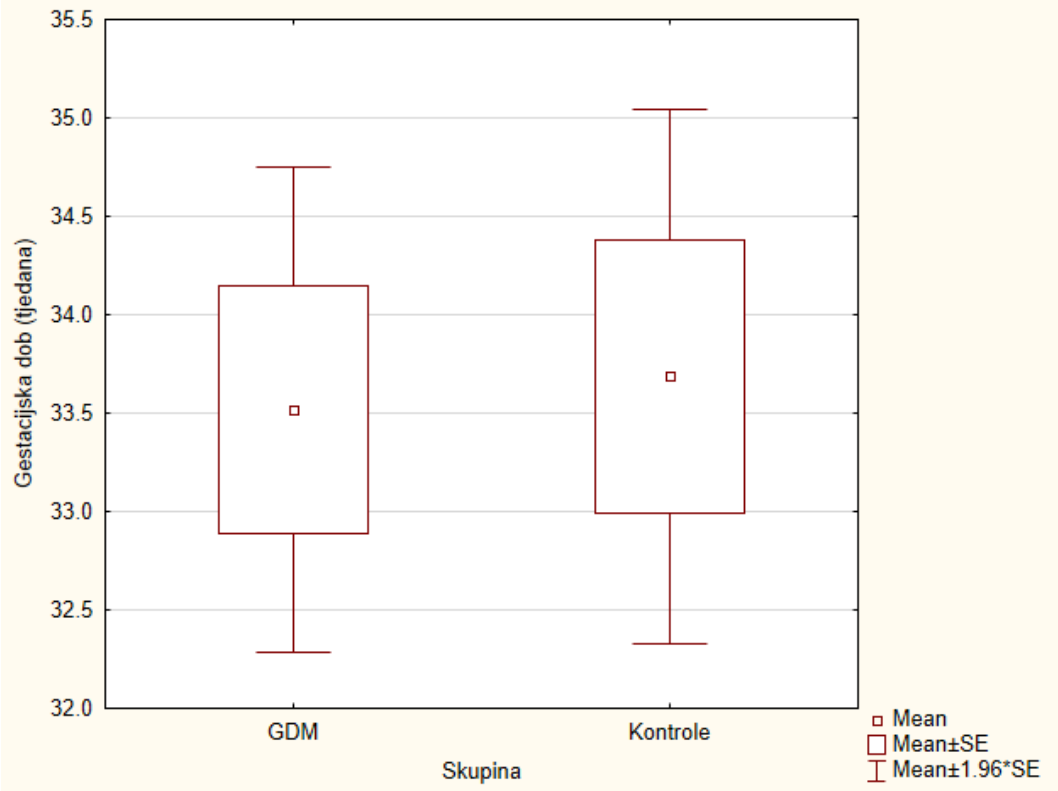
Prosječna dob djece na postnatalnom pregledu u skupini s GDM-om bila je 3.6 mjeseci, a u kontrolnoj skupini 4.1 mjesec što je usporediva dob (t=0.964, p=0.341). Tjelesna masa i dužina djece u obje su skupine bile usporedive (t=0.104, p=0.918; t=1.234, p=0.224).

Prosječna gestacijska dob trudnica s GDM-om na prvom pregledu fetalne ehokardiografije iznosila je 23 tjedna + 6 dana u odnosu na trudnice iz kontrolne skupine gdje je gestacijska dob iznosila 26 tjedana + 6 dana što je statistički značajna razlika (t=2.676, p=0.011; Slika 8). Na navedeno se nije moglo utjecati s obzirom da su trudnice na pregled upućivane od strane ginekologa, pa se može pretpostaviti da je trudnicama s GDM-om radi povećanog opreza ranije indiciran pregled.

Prosječna gestacijska dob na kontrolnom pregledu fetalne ehokardiografije bila je podjednaka u obje skupine, kod trudnica s GDM-om iznosila je 33 tjedna + 3 dana, a kod trudnica u kontrolnoj skupini 33 tjedna + 4 dana (t=0.180, p=0.859; Slika 9).



Slika 8. Gestacijska dob djeteta kod prvog pregledaprema skupini (GDM i kontrole; t=2.676, p= 0.011); GDM – gestacijski dijabetes melitus



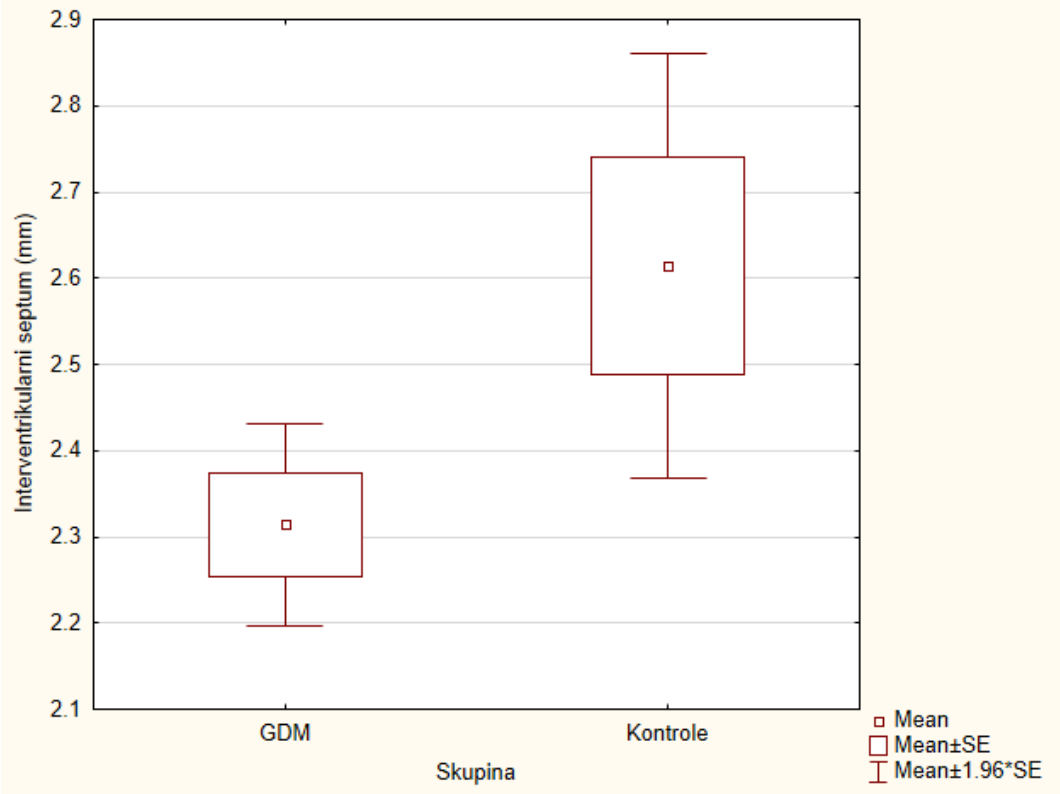
Slika 9. Gestacijska dob djeteta kod kontrolnog pregleda prema skupini (GDM i kontrole; t=0.180, p=0.859); GDM – gestacijski dijabetes melitus

Tablica 2. Debljina IVS-a (mm i z-skor) na prvom i kontrolnom pregledu tijekom trudnoće te nakon poroda prema skupini (GDM i KS)

	GDM (N=21)		KS (N=21)			
	AS	SD	AS	SD	Statistika	P
Prvi pregled Mmode (mm)	2.31	0.27	2.61	0.58	t=2.158	0.037
Prvi pregledZ-skor	0.76	0.73	0.61	0.54	t=0.745	0.461
Hipertrofija prvi pregled*	3	14.3	0	0	Fisher egzakt	0.112
Kontrolni pregled Mmode† (mm)	3.40	0.22	3.26	0.25	t=1.442	0.164
Kontrolni pregledZ-skor†	0.93	0.78	0.32	0.74	t=1.926	0.068
Hipertrofija kontrolni pregled*†	3	23.1	1	10.0	Fisher egzakt	0.404
Postnatalni pregled Mmode (mm)	4.95	0.77	4.44	0.51	t=2.556	0.015
Postnatalni pregledZ-skor	1.52	0.97	0.81	0.72	t=2.708	0.010
Hipertrofija postnatalni pregled*	8	38.1	1	4.8	Fisher egzakt	0.010

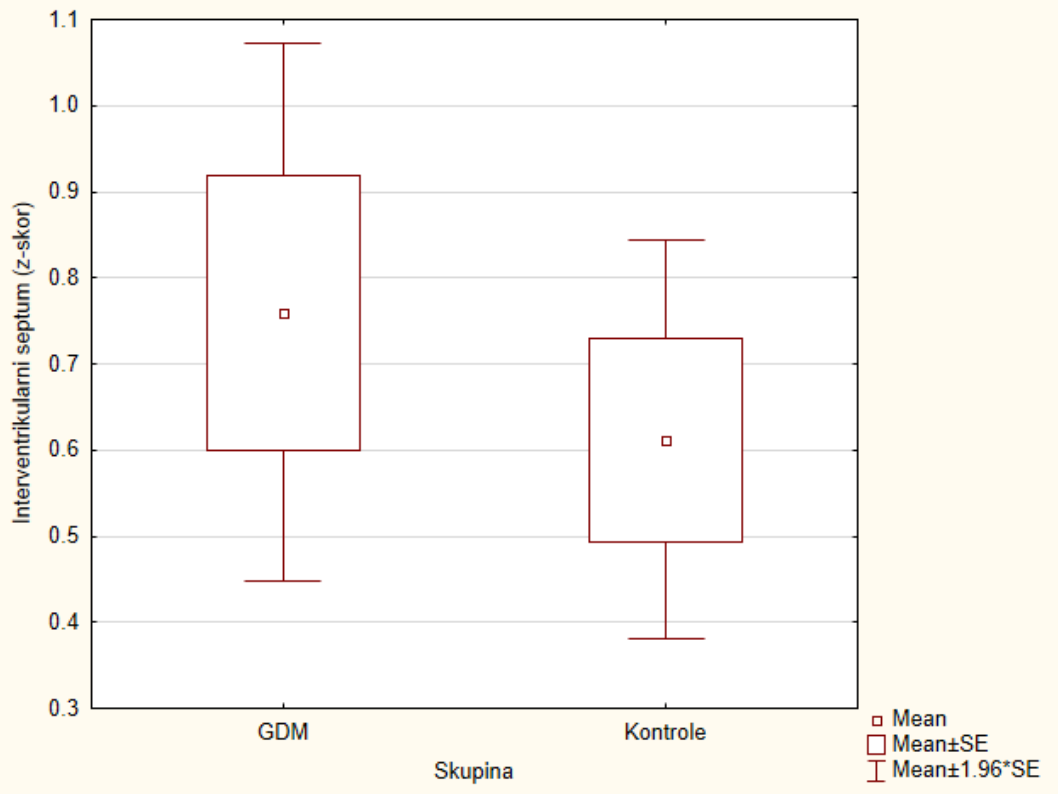
*Podaci su prikazani kao broj i postotak. †Broj djece na kontroli – GDM (N=13), kontrole (N=10). GDM-gestacijski dijabetes melitus; KS-kontrolna skupina; AS-aritmetička sredina; SD-standardna devijacija.

Vrijednosti Mmoda (u mm) na prvom prenatalnom pregledu statistički se značajno razlikuju među skupinama (t=2.158, p=0.037), ali treba naglasiti kako je debljina IVS-a mjerena u različitim tjednima gestacije u pojedinoj skupini, te je takva razlika zbog različite gestacijske dobi u ovom slučaju zanemariva (Slika 10).



Slika 10. Debljina IVS-a (mm) kod prvog prenatalnog pregleda prema skupini (GDM i kontrole t=2.158, p=0.037); GDM – gestacijski dijabetes melitus

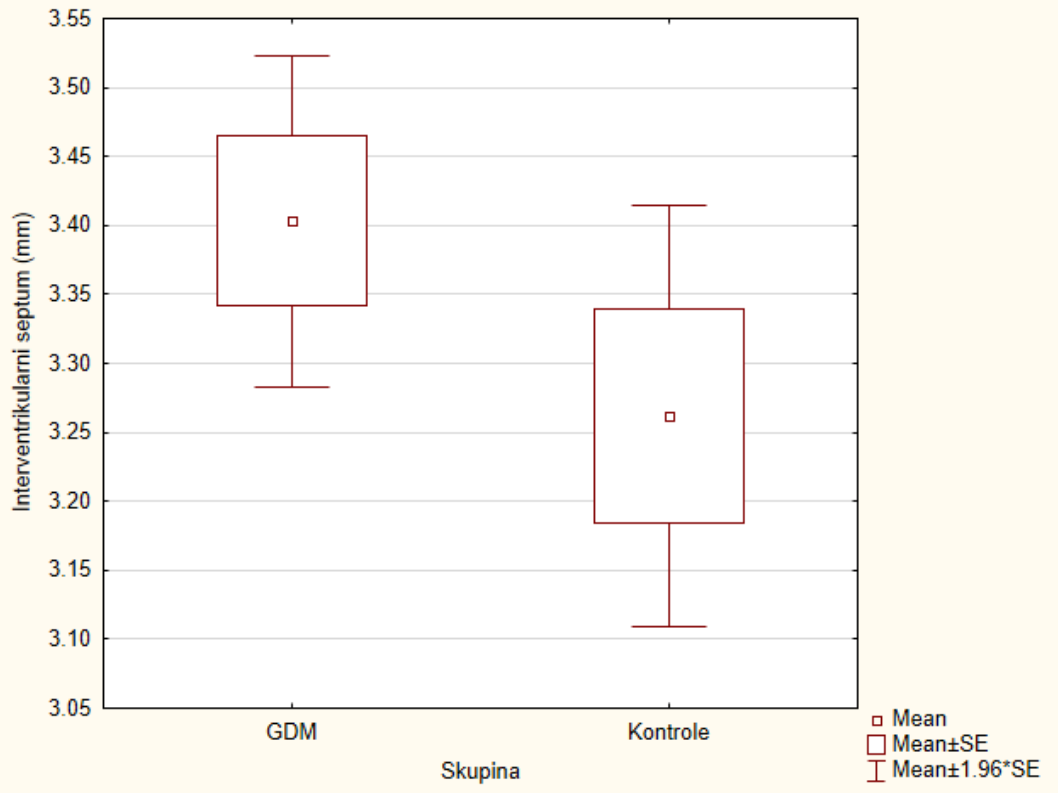
Vrijednosti Z-skora na prvom prenatalnom pregledu su više u skupini trudnica s GDM-om nego u kontrolnoj skupini, ali bez statistički značajne razlike (t=0.745, p=0.461) (Slika 11).



Slika 11. Debljina IVS-a (Z-skor) kod prvog prenatalnog pregleda prema skupini (GDM i kontrole t=0.745, p=0.461); GDM – gestacijski dijabetes melitus

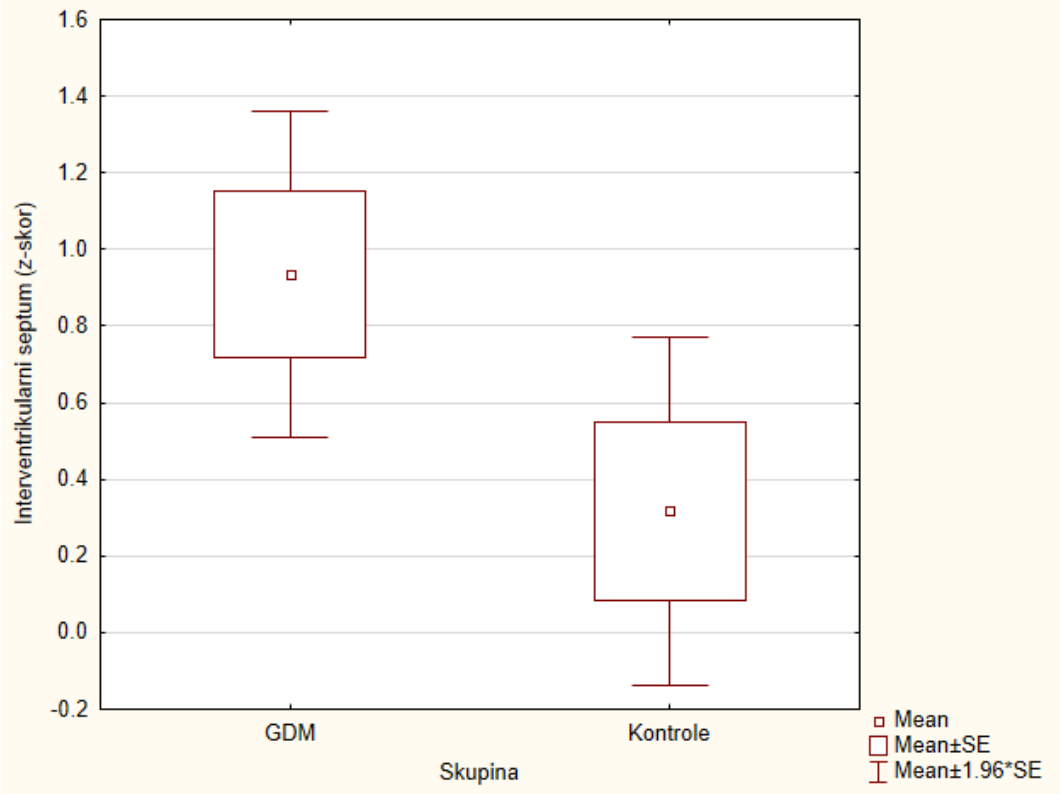
Učestalost hipertrofije IVS-a na prvom prenatalnom pregledu u skupini trudnica s GDM-om pokazao je granično veću učestalost (p=0.112), dok na kontrolnom pregledu razlika postoji, ali nije statistički značajna (p=0.404).

Debljina IVS-a mjerena u Mmodu (u mm) na kontrolnom prenatalnom pregledu mjerena je u podjednakoj gestacijskoj dobi i nešto je veća kod skupine trudnica s GDM-om u odnosu na kontrolnu skupinu (t=1.442, p=0.164), ali razlika nije dosegla statističku značajnost (Slika 12).



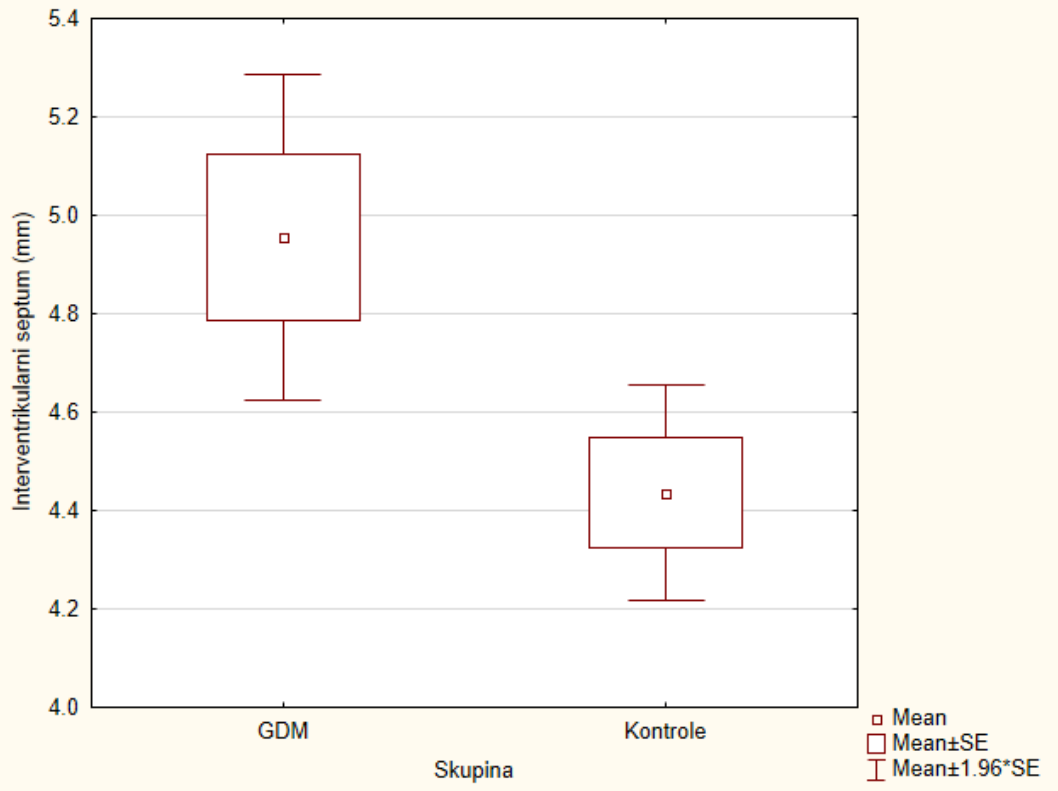
Slika 12. Debljina IVS-a (mm) kod kontrolnog prenatalnog pregleda prema skupini (GDM i kontrole t=1.442, p=0.164); GDM – gestacijski dijabetes melitus

Vrijednosti Z-skora na kontrolnom prenatalnom pregledu granično su veće u skupini trudnica s GDM-om (t=0.1,926, p=0.068) (Slika 13).



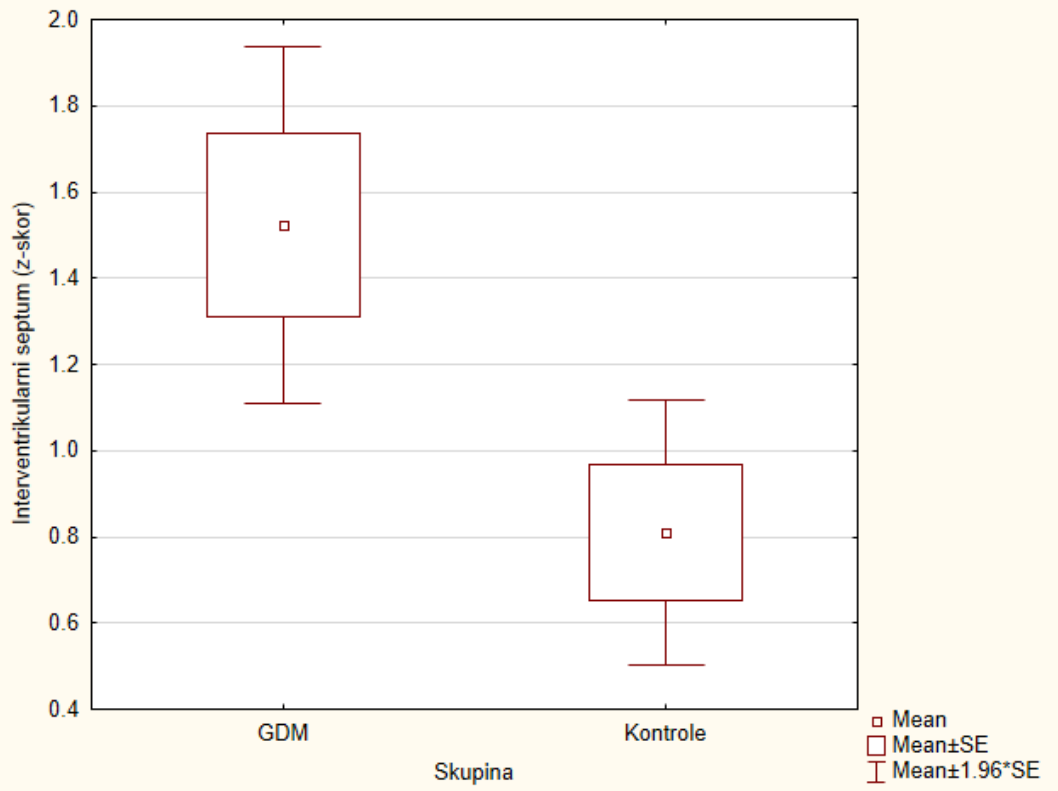
Slika 13. Debljina IVS-a (z-skor) kod kontrolnog prenatalnog pregleda prema skupini (GDM i kontrole t=0.1,926, p=0.068); GDM – gestacijski dijabetes melitus

Debljina IVS-a mjerena u Mmodu (u mm) na postnatalnom pregledu statistički je značajno veća u skupini trudnica s GDM-om (t=2.556, p=0.015) (Slika 14).



Slika 14. Debljina IVS-a (mm) kod pregleda nakon porodaprema skupini (GDM i kontrolet=2.556, p=0.015); GDM – gestacijski dijabetes melitus

Postnatalne vrijednosti Z-skora također su statistički značajno veće su u skupini trudnica s GDM-om (t=2.708, p=0.010) (Slika 15).



Slika 15. Debljina IVS-a (z-skor) kod pregleda nakon porodaprema skupini (GDM i kontrole t=2.708, p=0.010); GDM – gestacijski dijabetes melitus

Učestalost hipertrofije IVS-a na postnatalnom pregledu u skupini trudnica s GDM-om statistički je značajno veća u odnosu na kontrolnu skupinu (p=0.010) uz značajno povećani OR od 12.3 (95% CI, 1.3-118.1, p=0.025) za hipertrofiju IVS-a u skupini trudnica s GDM-om.

5. RASPRAVA

U provedenom istaživanju učestalost upućivanja trudnica s GDM-om na fetalnu ehokardiografiju iznosi oko 25% svih ukupnih pregleda. Od ukupno 320 upućenih i pregledanih trudnica s GDM-om, kod 3 fetusa je pronađena teška prirođena srčana greška, što iznosi oko 1%. Prema Corriganu i suradnicima (38) točan mehanizam teratogenog učinka dijabetesa na plod je nepoznat, ali je incidencija prirođenih srčanih grešaka u dijabetičkim trudnoćama i do 5 puta češća. Kako navode Sharland i sur. (62) i Allen i sur. (62) GDM je jedan od faktora rizika za nastanak srčane greške.

Prema rezultatima ovog istraživanja trudnice s GDM-om upućivane su na pregled u ranijoj gestacijskoj dobi u odnosu na trudnice iz kontrolne skupine što se može pripisati dobroj prenatalnoj skrbi od strane ginekologa te ranijem upućivanju na pregled kako bi se isključila prirođena srčana greška i rizik od razvoja kardiomegalije, što može dovesti do fetalne smrti (38).

Kako spominje Pavlić-Renar (20) dob trudnice je jedan od najrizičnijih čimbenika za nastanak GDM-a, a rizik od nastanka nakon 25. godine raste svaku slijedeću godinu za 4%. U našem istraživanju prosječna životna dob trudnica s GDM-om bila je 31,4 godine, što je relativno kasna dob za trudnice. Zanimljiv je podatak da je životna dob kontrolne skupine je bila samo pola godine manja (30,8 godina). U našem su istraživanju višerotke bile češće u skupini s GDM-om nego u kontrolnoj skupini (61% prema 31%).

Rizik za nastanak GDM-a je također je povećan kod povišenog BMI prije trudnoće (20). Prema našim rezultatima kod izračunavanja razlike u tjelesnoj masi i porastu tjelesne težine u trudnoći nije dobivena statistički značajna razlika među skupinama, ali su trudnice s GDM-om imale u prosjeku višu tjelesnu masu i BMI indeks prije trudnoće i na porodu. Zanimljivo je da je kod trudnica s GDM-om porast na tjelesnoj težini u trudnoći bio manji nego kod trudnica u kontrolnoj skupini, pa se može pretpostaviti da su se trudnice s GDM-om pridržavale dijabetičke prehrane i da je u trudnoći postojala dobra regulacija glikemije.

Makrosomija se također navodi kao jedna od komplikacija dijabetičkih trudnoća (20), kao i porod carskim rezom (33). U ovom istraživanju novorođenčad majki s GDM-om u prosjeku je bila teža, ali bez statistički značajne razlike, dok je carski rez indiciran kod samo 19% trudnica u skupini s GDM-om i 9% trudnica u kontrolnoj skupini.

Prema Garcia-Flores i sur. (70) debljina IVS-a je najrealnija mjera za utvrđivanje utjecaja glikemije na fetalno srce. U provedenom istraživanju kao kriterij za hipertrofiju korištene su vrijednosti Z-skorova prema Gagnonu i sur. (68) za vrijednosti izmjerene prenatalno te prema Kampmannui sur. (69) za vrijednosti izmjerene postnatalno. Kao kriterij za hipertrofiju IVS-a uzeta je vrijednost Z-skora >1.65. Prema navedenom kriteriju, hipertrofiju IVS-a na prvom prenatalnom pregledu fetusi trudnica s GDM-om imali su granično češće nego oni u kontrolnoj skupinu, uz učestalost od 14.3%. Vrijednosti M-moda i Z-skora za debljinu IVS-a na kontrolnom prenatalnom pregledu bile su više u skupini trudnica s GDM-om, uz graničnu vrijednost za statističku značajnost razlike. Učestalost hipertrofije IVS-a je na kontrolnom pregledu bila 23.1%, ali su na kontrolnom pregledu pregledane samo trudnice s povećanim rizikom. Prema rezultatima istraživanja Fouda i sur. (71) utvrđena je hipertrofija IVS-a kod fetusa u dijabetičkim trudnoćama od 14% fetusa što je usporedivo s učestalošću utvrđenom na prvom pregledu u našem istraživanju.

Vrijednosti Mmoda i Z-skora na postnatalnom pregledu značajno su se razlikovale među skupinama i bile veće u skupini trudnica s GDM-om (38.1%) u odnosu na kontrole, ali i u odnosu na učestalost na prethodnim pregledima. Navedeno povećanje učestalosti može biti posljedica značajne hipertrofije koja nastaje u periodu nakon kontrolnog pregleda (33-34 tjedana gestacije) ili zbog razlike koja nastaje kao posljedica različitih normativnih vrijednosti (68, 69). Aman i sur. u svom postnatalnom istraživanju, uz povećanu debljinu masnog tkiva navode i zadebljanje IVS-a s prevalencijom od 20% u dijabetičnim trudnoćama (72) što je manja učestalost nego ona uočena u našem istraživanju.

Rezultati ovog istraživanja prepoznaju GDM u trudnoći kao stanje povećanog rizika. Djeca rođena iz dijabetičkih trudnoća izložena su povećanom riziku (OR=12.3) od hipertrofije miokarda unatoč dobroj kontroli majčine hiperglikemije. U takvim

trudnoćama neophodan je oprez za dijete i buduću majku od početka trudnoće do samog poroda kako bi se izbjegli mogući neželjeni ishodi.

6. ZAKLJUČCI

Analizirajući mjere i ostale prikupljene parametre i anamnestičke podatke 42 majke i njihovih fetusa/djece od siječnja 2017. lipnja 2018. godine u Kardiološkoj ambulanti Dječje bolnice Srebrnjak došli smo do slijedećih zaključaka:

- Trudnice s GDM-om upućivane su na fetalnu ehokardiografiju s prosječno 3 tjedna manjom gestacijskom dobi nego trudnice iz kontrolne skupine, što je statistički značajno, a može se pripisati dobroj prenatalnoj skrbi i povećanom oprezu ginekologa kod trudnica s GDM-om.
- Trudnice s GDM-om imale su u prosjeku veću tjelesnu masu i BMI indeks prije trudnoće i na porodu za razliku od trudnica u kontrolnoj skupini, ali razlika među skupinama nije dosegla statističku značajnost.
- Kod trudnica s GDM-om porast na tjelesnoj težini u trudnoći bio je manji nego kod trudnica u kontrolnoj skupini što se može pripisati dobroj prenatalnoj skrbi, pridržavanju dijabetičke prehrane i ograničenog unosa ugljikohidrata kod trudnica s GDM-om.
- Učestalost hipertrofije IVS-a na prvom pregledu fetalne ehokardiografije, izmjerenog u Mmodu u skupini trudnica s GDM-om granično je bila učestalija nego u kontrolnoj skupini, dok na kontrolnom pregledu razlika nije potvrđena.
- Vrijednosti Z-skora na kontrolnom pregledu fetalne ehokardiografije granično su više u skupini trudnica s GDM-om.
- Debljina IVS-a te vrijednosti Z-skora na postnatalnom pregledu statistički su značajno je veće u skupini trudnica s GDM-omu odnosu na kontrolnu skupinu.
- Učestalost hipertrofije IVS-a na postnatalnom pregledu u skupini trudnica s GDM-om statistički je značajno veća u odnosu na kontrolnu skupinu

7. LITERATURA

1. Škrablin S. Fiziološke promjene u tijelu trudnice-prilagodba na trudnoću. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J. i sur. Porodništvo. Medicinska naklada. Zagreb, 2009: s 63-67.
2. Salihagić Kadić A. Trudnoća i laktacija. U: Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. Trinaesto izdanje. Medicinska naklada, Zagreb, 2017: s 1055-1069.
3. Bljajić D. Fetalni rast. U: Đelmiš J, Orešković S i sur. Fetalna medicina i opstetricija. Medicinska naklada. Zagreb, 2014: s 145-149.
4. Gajović S. Embriologija: stari i novi vidici te uvod u molekularnu regulaciju i signaliziranje. U: Sadler TW. Langmanova Medicinska embriologija. Školska knjiga. Zagreb, 2008: s 3.
5. Salihagić Kadić A. Fiziologija fetusa i novorođenčeta. U: Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. Trinaesto izdanje. Medicinska naklada, Zagreb, 2017: s 1071-1081.
6. Ježek D. Krvožilni sustav. U: Sadler TW.Langmanova Medicinska embriologija. Školska knjiga. Zagreb, 2008: s 161-196.
7. Hoffman JI. Incidence of congenital heart disease: II. Prenatal incidence. Pediatr Cardiol 1995; 16: 155–165.
8. Miljan M. Anatomija fetalnog krvnog optjecaja, fetalni i intrakardijalni optjecaj. U: Fetalna ehokardiografija. Medicinska naklada. Zagreb, 1991: s 32-38.
9. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 2004; 27 (suppl 1): s88-s99.
10. Metzger BE, Coustan, DR. The Organizing Committee. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care, suppl. Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference; Alexandria,1998, B161-7.
11. Đelmiš J. Kontrola glikemije u dijabetičnih trudnica. U: Đelmiš J. i suradnici. Dijabetes u trudnoći. Medias. Zagreb, 2002: s 113-115.
12. Reichelt AJ, Spichler ER, Branchtein L. Fastingplasma glucose is a use fultest for the gestational diabetes. Diabetes Care. 1998;21:1246–1249.

13. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 1996. Diabetes Care. 1996;19:S1–118.
14. Stevanović R, Capak K, Brkić K. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2016. godinu. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Zagreb, 2017: 267)
15. Buchanan TA. Glucose metabolism during pregnancy: normal physiology and implications for diabetes mellitus. Israel Journal of Medical Sciences. 1991;27(8-9):432-41.
16. Đelmiš J. Metaboličke promjene u zdravih i dijabetičnih trudnica.U: Đelmiš J. i suradnici. Dijabetes u trudnoći. Medias. Zagreb, 2002: 59-62.
17. Đelmiš J. Dijabetes i trudnoća. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J. Porodništvo. Medicinska naklada. Zagreb, 2009: 367-373.
18. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. JAMA 1997;278(13):1078–83.
19. Teh WT,Teede HJ, Paul E, Harrison CL, Wallace EM, Allan C.Risk factors for gestational diabetes mellitus: implications for the application of screening guidelines.AustN Z JObstet Gynaecol,2011;51:26-30.
20. Pavlić-Renar I. Epidemiologija i genetika šećerne bolesti u trudnoći. U: Đelmiš J. i suradnici. Dijabetes u trudnoći. Medias. Zagreb, 2002: s 19-21.
21. MacNeil S, Dodds L, Hamilton DC, Armson BA, VandenHof M. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. Diabetes Care, 2001.
22. Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR; International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2010.
23. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. The New England Journal of Medicine, 2008.
24. Bharti K, Yashdeep G, Rajiv S, Sanjay K. Use of Oral Anti-Diabetic Agents in Pregnancy: A Pragmatic Approach. North Am J Med Sci, 2015;7(2):6-12.
25. D. Habek: Ginekologija i porodništvo. Medicinska naklada, Zagreb, 2013., str. 224.-228.

26. Hawthorne G. Metformin use and diabetic pregnancy-has its time come? Diabet Med, 2006 ;23(3):223-7.
27. Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy. Ther Drug Monit, 2006;28:67-72.
28. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. N Engl J Med, 2008; 358:2003-2015.
29. Nascimento SL, Surita FG, Cecatti JG. Physical exercise during pregnancy: a systematic review. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 2012;24(6):387–94.
30. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. New EnglandJournal of Medicine, 2005; 352(24):2477–86.
31. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations. Diabetes Care, 2001; 24:Suppl 1:S77-S79.
32. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Care 2002;25:1862–8.
33. Jastrow N, Roberge S, Gauthier RJ, Laroche L, Duperron L,Brassard N, et al. Effect of birth weight on adverse obstetricoutcomes in vaginal birth after cesarean delivery. Obstetrics& Gynecology 2010;115(2 Pt 1):338–43.
34. Đelmiš J. Skrb o dijabetičnim trudnicama. U: Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž, urednici. Dijabetes u žena. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 203-209.
35. Eriksson UJ. Congenital anomalies in diabetic pregnancy. Seminars in fetal and neonatal medicine, 2009; 14(2):85-93.
36. Zabihi S, Loeken MR. Understanding diabetic teratoenesis: where are we now and where are we going? Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology, 2010; 88(10):779-90.
37. O'Sullivan JB, Charles D, Mahan CM, Dandrow RV. Gestational diabetes and perinatal mortality rate. Am J Obstet Gynecol, 1973, Aug 1;116(7):901-4.
38. Corrigan N, Brazil DP, McAuliffe F. Fetal cardiac effects of maternal hyperglycemia during pregnancy. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2009 Jun;85(6):523-30.

39. Martínez-Frías ML, Frías JP, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L, Frías JL. Pre-gestational maternal body mass index predicts an increased risk of congenital malformations in infants of mothers with gestational diabetes. Diabet Med. 2005 Jun;22(6):775-81.
40. Dražančić A. Povijesni pregled skrbi za dijabetičnu trudnicu. U: Đelmiš J. i suradnici. Dijabetes u trudnoći. Medias. Zagreb, 2002.
41. Kim M, Park J, Kim SH, Kim YM, Yee C, Choi SJ,Oh S, Roh CR. The trends and risk factors to predict adverse outcomes in gestational diabetes mellitus, a 10-year experience from 2006 to 2015 in a single tertiary center. Obstet Gynecol Sci, 2018; 61(3):309-318.
42. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. Diabetes 2000;49(12):2208–11
43. Pedersen J. Diabetes and Pregnancy: Blood Sugar of Newborn Infants. Nord Med, 1952; 47(30):1049.
44. Desoye G, Nolan CJ. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. Diabetologia 2016; 59:1089–1094.).
45. Kollmann M, Voetsch J, Koidl C, Schest E, Haeusler M, Lang U, Klaritsch P. Polyhydramnion – Ätiologie und perinatales Outcome. Ultraschall in Med, 2014; 35(04): 350-356.
46. Idris N, Wong SF, Thomae M, Gardener G, McIntyre DH. Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol, 2010; 36: 338–343.
47. Herrera E, Desoye G. Maternal and fetal lipid metabolism under normal and gestational diabetic conditions. Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation, 2016; 26:109-127.
48. Schaefer-Graf UM, Meitzner K, Ortega-Senovilla H. Differences in the implications of maternal lipids on fetal metabolism and growth between gestational diabetes mellitus and control pregnancies. Diabetic Medicine, 2011; 28:1053-1059.
49. O'Tierney-ginn P, Presley L, Minium J, Hauguel Demouzon S, Catalano P. Sex-specific effects of maternal anthropometrics on body composition at birth.

American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2014, 211(292):e291-e299, doi: 10.1016/j.ajog.2014.05.031.

50. Russell NE, Holloway P, Quinn S, et al. 2008b. Cardiomyopathy and cardiomegaly in stillborn infants of diabetic mothers. Pediatr Dev Pathol 11:10–14.
51. Halliday HL. Hypertrophic cardiomyopathy in infants of poorlycontrolled diabetic mothers. Arch Dis Child 1981;56:258–263.
52. Reller MD, Kaplan S. Hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers: an update. Am J Perinatol 1988;5:353–358.
53. Hugenholtz PG, Roelandt JRT, Bom N, Lanceé CT. Current status of echocardiology. U: Dickinson CJ, Marks J. Developments in cardiovascular medicine. Lancaster: MTP Press Limited 1978: s 15-28.
54. Winsberg F. Echocardiography of thefetaland newbornheart. Invest Radiol.1972 May-Jun;7(3):152-8.
55. Maulik D, Nanda NC, Maulik D,Vilchez G. A brief history offetalechocardiography and its impact on the management of congenital heartdisease. Echocardiography.2017 Dec;34(12):1760-1767.
56. Bhat AH, Sahn DJ.Latest advances and topics in fetal echocardiography.Curr Opin Cardiol. 2004 Mar;19(2):97-103.
57. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. Am J Epidemiol 1985; 121:31–36.
58. Moller JH (1990) Incidence of cardiac malformations. In: Moller JH, Neal WA (Eds.), Fetal, Neonatal and Infant Cardiac Disease. Appleton & Lange, Norwalk, CT, pp 361– 369.
59. Carvalho JS, Mavrides E, Shinebourne EA, Campbell S, Thilaganathan B. Improving the effectiveness of routine prenatal screening for major congenital heart defects. Heart. 2002 Oct; 88(4): 387–391.
60. Sharland G. Screening for congenital heart disease. U: Fetal Cardiology Simplified – A practical Manual. TFM Publishing Limited. 1st ed. 2013: s 1-8.

61. Miljan M. Visokorizične trudnoće za rađanje djece s prirođenom srčanom greškom. U: Fetalna ehokardiografija. Medicinska naklada. Zagreb, 1991: s 62-69.
62. Allan L, Hornberger L, Sharland G. Indicationd for fetal echocardiography. U: Textbook of Fetal Cardiology. Greenwich Medical Media. London, 2000: s 47-53.
63. Oggè G, Gaglioti P, Maccanti S, Faggiano F, Todros T. Prenatal screening for congenital heart disease with four-chamber and outflow-tract views: a multicenter study.Ultrasound Obstet Gynecol. 2006 Nov;28(6):779-84.
64. Miljan M. Fetalna ehokardiografija. U: Fetalna ehokardiografija. Medicinska naklada. Zagreb, 1991: s 70-99.
65. Sharland G. The normal fetal heart. U: Fetal Cardiology Simplified – A practical Manual. TFM Publishing Limited. 1st ed. 2013: s 9-55.
66. Allan L. The normal fetal heart. U: Allan L. Indications for fetal echocardiograpghy. U: Allan L, Hornberger L, Sharland G. Textbook of Fetal Cardiology. Greenwich Medical Media. London, 2000: s 55-102.
67. Zielinsky P, Piccoli AL Jr. Myocardialhypertrophy and dysfunction in maternal diabetes. Early Hum Dev. 2012 May;88(5):273-8.
68. Gagnon C, Bigras JL, Fouron JC, Dallaire F.Reference Values and Z Scores for Pulsed-Wave Doppler and M-Mode Measurements in Fetal Echocardiography.J Am Soc Echocardiogr. 2016 May;29(5):448-460.e9.
69. C Kampmann, C Wiethoff, A Wenzel, G Stolz, M Betancor, C Wippermann, R Huth, P Habermehl, M Knuf, T Emschermann, and H Stopfkuchen . Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. Heart. 2000 June; 83(6): 667–672.
70. Garcia-Flores J, Jañez M, Gonzalez MC, Martinez N, Espada M, Gonzalez A. Fetal myocardial morphological and functional changes associated with well-controlled gestational diabetes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011 Jan.
71. Fouda UM, Abou ElKassem MM, Hefny SM, Fouda RM, Hashem AT. Role of fetal echocardiography in the evaluation of structure and function of fetal heart in diabetic pregnancies. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013.

72. Aman J, Hansson U, Ostlund I, Wall K, Persson B. Increased fat mass and cardiac septal hypertrophy in newborn infants of mothers with well-controlled diabetes during pregnancy. Neonatology. 2011;100(2):147-54.

8. SAŽETAK

Ustroj istraživanja: kohortno istraživanje

Mjesto istraživanja: Kardiološka ambulanta Dječje bolnice Srebrnjak, Zagreb

Sudionici: Trudnice kojima je u trudnoći dijagnosticiran gestacijski dijabetes melitus (GDM) i kojima je zbog toga indicirana fetalna ehokardiografija od siječnja 2017. do ožujka 2018. godine, a rodile su od svibnja 2017. do travnja 2018. godine.

Glavne mjere ishoda: Izmjerene debljine IVS-a, mjerene u M-modu. Podatci su prikupljeni mjerenjem, za vrijeme ultrazvučnog pregleda fetalne ehokardiografije. Debljina IVS-a mjerena je prenatalno i postnatalno, ultrazvučnim pregledom u prvim mjesecima života. Kriterij za hipertrofiju IVS-a je vrijednost Z-skora >1.65.

Rezultati: U Kardiološkoj ambulanti Dječje bolnice Srebrnjak fetalnom ehokardiografijom pregledano je 320 trudnica s dijagnozom GDM-a, što iznosi oko 25% svih pregleda fetalne ehokardiografije. U istraživanju su analizirani podatci i mjerenja 42 trudnice i njihovih fetusa/djece. Trudnice s GDM-om upućivane su na fetalnu ehokardiografiju u ranijoj gestacijskog dobi nego trudnice iz kontrolne skupine (t=2.676, p=0.011). Učestalost hipertrofije IVS-a na prvom pregledu u skupini trudnica s GDM-om bila je granično veća (p=0.112), dok na kontrolnom pregledu razlika nije bila statistički značajna (p=0.404). Debljine IVS-a izmjerene u Mmodu i evaluirane Z-skorom na postnatalnom pregledu statistički su značajno veće u skupini trudnica s GDM-om (Mmode t=2.556, p=0.015; Z-skore t=2.708, p=0.010). Učestalost hipertrofije IVS-a na postnatalnom pregledu u skupini trudnica s GDM-om je statistički značajno veća u odnosu na kontrolnu skupinu (p=0.010) uz značajno povećanu šansu za hipertrofiju (OR=12.3, 95% CI 1.3-118.1).

Zaključak: Debljina IVS-a mjerena prenatalno bila je granično povećana kod fetusa čijim je majkama u trudnoći dijagnosticiran GDM u odnosu na kontrolnu skupinu. Hipertrofija IVS-a na postnatalnom pregledu utvrđena je u istoj skupini s još većom učestalosti, unatoč praćenju i nastojanjima da se postigne dobra razina glikemije tijekom trudnoće.

9. SUMMARY

Study design: cohort study

Study location: Cardiology clinic, Srebrnjak Children's Hospital, Zagreb

Participants: Study included pregnant women who have been diagnosed gestational diabetes mellitus (GDM) and were examined by fetal echocardiography form January 2017. to March 2018, and gave birth from May 2018. to April 2018.

Main outcome measures: In Cardiology clinic of Children's Hospital Srebrnjak, we examined 320 pregnant women with GDM, accounting about 25% of all fetal echocardiography examinations. The study analyzed data and measurements of 42 pregnant women and their fetuses/children. Pregnant women with GDM referred to fetal echocardiography at an earlier gestational age than pregnant women in the control group (t=2.676, p=0.011). The criterion for IVS hypertrophy at the first examination in the GDM pregnant group showed a marginal statistical value ($\chi 2 = 3.231$, $P = 0.072$), while the difference in control group exists, but it is not statistically significant ($\chi 2=0.673$, p=0.412). The IVS thickness measured in Mmode and evaluated with Z-score on postnatal examination was increased in the GDM pregnant group (Mmode t=2.556, p=0.015; Z-score t=2.708, p=0.010). The criterion for IVS hypertrophy on postnatal examination in the GDM pregnancies showed statistically significant difference in corelation to the control group ($\chi 2=6.929$, p=0.008). The incidence of IVS hypertrophy on postnatal examinationin the GDM pregnant group was statistically higher in corelation to the control group (p=0.010), with significantly increased possibility of hypertrophy (OR=12.3, 95% CI 1.3-118.1).

Conclusion: The IVS thickness measured in fetuses from mothers with GDM was increased in corelation with control group, but with a marginal statictical value. IVS hypertrophy was found in the same gruop, with an even greater incidence on a postnatal examination in spite efforts to achieve good glycaemic control during pregnancy.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI:

Ime i prezime: Marta Rakić

Datum i mjesto rođenja: 29.10.1990. u Šibeniku, Republika Hrvatska

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa: Mažurica 51, 22000 Šibenik

e-mail: martarakic@yahoo.com

OBRAZOVANJE:

- 1997. – 2005. Osnovna škola Tin Ujević, Šibenik
- 2005. – 2009. Medicinska i kemijska škola, Šibenik
- 2010. – 2013. Zdravstveno Veleučilište, Zagreb, smjer Radiološka tehnologija, preddiplomski studij
- 2015. – 2018. Sveučilište u Splitu, Odjel zdravstvenih studija, smjer Radiološka tehnologija, diplomski studij

STRANI JEZICI:

- Engleski jezik – tečno
- Francuski jezik – razina A1