

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Iva Plišić

DIJAGNOSTIČKI ASPEKT GESTACIJSKOG DIJABETESA KAO
GLOBALNOG PERINATOLOŠKOG PROBLEMA

Doktorski rad

Mentorica: prof. dr. sc. Dubravka Jurišić-Eržen, dr. med.

Komentor: izv. prof. dr. sc. Marko Klarić, dr. med.

Rijeka, 2026.

UNIVERSITY OF RIJEKA

FACULTY OF MEDICINE

Iva Plišić

DIAGNOSTIC ASPECTS OF GESTATIONAL DIABETES AS A
GLOBAL PERINATAL ISSUE

Doctoral Thesis

Mentor: Prof. Dubravka Jurišić-Eržen, MD, PhD

Co-mentor: Assoc. Prof. Marko Klarić, MD, PhD

Rijeka, 2026

Mentorica rada: prof. dr. sc. Dubravka Jurišić-Eržen, dr. med.

Komentor rada: izv. prof. dr. sc. Marko Klarić, dr. med.

Doktorski rad obranjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____ (titula, ime i prezime)

2. _____ (titula, ime i prezime)

3. _____ (titula, ime i prezime)

4. _____ (titula, ime i prezime)

5. _____ (titula, ime i prezime)

Rad ima _____ listova.

UDK: _____ (UDK broj dodjeljuje Knjižnica Medicinskog fakulteta u Rijeci)

PREDGOVOR

Gestacijski dijabetes je već desetljećima u središtu znanstvenog interesa te predstavlja kompleksan poremećaj obilježen višestrukim patogenetskim mehanizmima. Njegove potencijalne kratkoročne i dugoročne komplikacije predmet su kontinuiranih istraživanja, što je rezultiralo novim spoznajama i značajnim napretkom u području perinatalne medicine. U fokusu ovog rada nalazi se dijagnostički aspekt gestacijskog dijabetesa, budući da je pravodobno i pouzdano postavljanje dijagnoze ključno za uspješno liječenje i prevenciju komplikacija.

Ovaj doktorski rad rezultat je višegodišnjeg znanstvenog istraživanja isprepletenog s kliničkim radom. Tijekom tog procesa imala sam priliku učiti i promišljati, te shvatiti neodvojivu povezanost istraživanja i težnje za čim kvalitetnijim kliničkim razmišljanjem. Izrada ovog rada ne bi bila moguća bez podrške brojnih pojedinaca i institucija kojima ovim putem izražavam svoju zahvalnost.

Posebnu zahvalu upućujem svojem prvom mentoru, prof. dr. sc. Olegu Petroviću, čije su me znanje, iskustvo i predanost znanstvenom radu vodili u ključnim fazama ovoga doktorata. Iako je otišao u mirovinu prije završetka ovog doktorata, njegova mentorska uloga i intelektualni doprinos ostaju trajno utkani u ovaj rad.

Jednako tako se zahvaljujem svojim sadašnjim mentorima, prof. dr. sc. Dubravki Jurišić-Eržen te izv. prof. dr. sc. Marku Klariću. Njihova stručnost i razumijevanje specifičnosti već započetog istraživanja te nesebična podrška i puno povjerenje omogućili su mi dovršetak ovoga rada.

Zahvaljujem svim nastavnicima, članovima povjerenstava i dragim kolegama koji su studij učinili zaokruženom cjelinom, kao i djelatnicama stručnih službi na strpljenju i podršci.

Na kraju, zahvaljujem svojoj obitelji i bliskim osobama na savjetima, ohrabriranju i potpori koja mi je pomogla da ustrajem i vremenu koje su mi omogućili da posvetim istraživačkom radu.

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Gestacijski dijabetes složen je perinatološki problem, kako s kliničkog tako i dijagnostičkog gledišta, za koji globalno nije postignut konsenzus oko optimalnog načina postavljanja dijagnoze. Zbog činjenice da se pojedine populacije razlikuju prema genetskim, socioekonomskim i demografskim karakteristikama, ovo istraživanje je provedeno s ciljem procjene primjenjivosti važećih dijagnostičkih kriterija u našoj kliničkoj praksi i ispitivanja alternativnih kriterija. **Ispitanice i metode:** Prikupljeni su i analizirani podaci o tijeku i ishodu trudnoće u skupini trudnica koje su između 24. i 28. tjedna trudnoće bile podvrgnute OGTT-u sa 75 g glukoze. Na temelju rezultata glikemije, trudnice su svrstane u skupine s i bez dijagnoze GDM-a prema četiri različita dijagnostička kriterija, među kojima su važeći IADPSG kriteriji, kriteriji SZO za dijabetes u trudnoći (2006), CDA kriteriji (2013) i dijagnostički kriteriji Tomić i sur. Između navedenih skupina uspoređivani su klinički ishodi trudnoće. **Rezultati:** U studiju su uključene 2183 trudnice s medijanom životne dobi od 31 godinu i ITM-om od 22,7 kg/m². Prevalencija GDM-a prema IADPSG kriterijima iznosila je 18,7 %, prema SZO 0,7 %, prema CDA 10,9 % i prema kriterijima Tomić i sur. 8,4 %. Trudnice s GDM-om bile su starije i imale viši ITM, kao i prosječne vrijednosti glikemije u OGTT-u, u usporedbi s trudnicama bez GDM-a. Komplikacije trudnoće bile su statistički značajno češće u skupinama s GDM-om prema svim dijagnostičkim sustavima (46,6–80 % nasuprot 33,9–35,9 % u skupinama bez GDM-a). Indeks tjelesne mase trudnice ≥ 25 kg/m² bio je povezan s rađanjem novorođenčadi velike za gestacijsku dob. Prekomjerni prirast tjelesne mase tijekom trudnoće bio je neovisni predskazatelj za makrosomiju i učestalost carskog reza. Učestalost postavljanja dijagnoze GDM-a na temelju važećih IADPSG kriterija bila je najveća kod izolirano povišene glikemije natašte i kombinacije povišenih vrijednosti glikemije u OGTT-u. **Zaključak:** Prema svim ispitivanim dijagnostičkim kriterijima potvrđena je veća učestalost specifičnih komplikacija u skupinama trudnica s dijagnosticiranim GDM-om u odnosu na skupine trudnica bez GDM-a. Rezultati provedenog istraživanja, međutim, sugeriraju temeljni zaključak da primjenom četiriju ispitivanih dijagnostičkih sustava za dijagnozu GDM-a nisu utvrđeni optimalni dijagnostički kriteriji za GDM, koji bi otkrili sve slučajeve hiperglikemičnih poremećaja s posljedičnim visokim rizikom od specifičnih komplikacija. Pri formiranju dijagnostičkih kriterija za GDM za primjenu u kliničkoj praksi potrebne su kliničke randomizirane studije koje će uvažavati specifične epidemiološke i demografske karakteristike populacije.

Ključne riječi: Dijagnoza, gestacijski dijabetes; Hiperglikemija; Komplikacije u trudnoći

SUMMARY

Objectives: Through a retrospective analysis of GDM-related pregnancy complications obtained from medical records, the aim of this study was to assess the suitability of existing diagnostic thresholds for our population, that possibly differs from international cohorts in socioeconomic, demographic, and genetic characteristics, and to explore the performance of alternative diagnostic approaches. **Patients and Methods:** Data and pregnancy outcomes from women who underwent 75 g-OGTT between 24 and 28 weeks of pregnancy were extracted from medical records and analyzed. Results of plasma glucose measurements were used to assign women into four diagnostic groups: diagnosed and treated by IADPSG criteria, diabetes mellitus in pregnancy identified according to WHO 2006 criteria, identified according to CDA criteria, and identified according to Tomić et al. criteria, based on a study on our population. **Results:** A total of 2183 pregnant women were included in the study, with a median age of 31 years and a median body mass index of 22.7 kg/m². The prevalence of GDM was 18.7% according to the IADPSG criteria, 0.7% according to the WHO-2006 criteria, 10.9% according to the CDA criteria, and 8.4% according to the criteria proposed by Tomić et al. Pregnant women diagnosed with GDM were older and had higher BMI values, as well as higher mean glucose levels during the OGTT, compared with women without GDM. Adverse pregnancy outcomes were consistently more frequent in GDM groups across all diagnostic systems (46.6–80% versus 33.9–35.9% in non-GDM groups). Maternal BMI \geq 25 kg/m² was also associated with the birth of large-for-gestational-age neonates. Excessive gestational weight gain was identified as a predictor of complications such as macrosomia and cesarean delivery. **Conclusion:** According to all evaluated diagnostic criteria, higher frequency of specific complications was confirmed in groups of pregnant women diagnosed with GDM compared to groups without GDM. However, the results of the conducted study suggest a fundamental conclusion, among the four examined diagnostic systems for GDM, there are no ideal or optimal diagnostic criteria capable of identifying all cases of hyperglycemic disorders associated with a consequent high risk of specific complications. The development and establishment of diagnostic criteria for GDM require well-designed randomized clinical trials that take into account the specific characteristics of the populations in which these criteria are intended to be applied.

Keywords: Diagnosis, Gestational diabetes; Hyperglycemia; Pregnancy complications

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....	1
1.1. Definicija gestacijskog dijabetesa i povijesni pregled.....	1
1.2. Klasifikacija hiperglikemije u trudnoći	3
1.3. Prevalencija gestacijskog dijabetesa	3
1.4. Patofiziologija gestacijskog dijabetesa i fetalne hiperinzulinemije	4
1.5. Genetika i epigenetika u gestacijskom dijabetesu	8
1.6. Hiperglikemija i posteljica.....	9
1.7. Komplikacije povezane s gestacijskim dijabetesom.....	10
1.7.1. Neonatalne kratkoročne i dugoročne komplikacije	11
1.7.2. Maternalne kratkoročne i dugoročne komplikacije	13
1.8. Liječenje i praćenje trudnica s gestacijskim dijabetesom	14
1.8.1. Prirast tjelesne mase u trudnoći	15
1.8.2. Ciljne vrijednosti glikemije u trudnice	16
1.8.3. Farmakološka terapija	16
1.8.4. Dobrobiti liječenja gestacijskog dijabetesa.....	17
1.9. Procjena učinkovitosti i troškova probira, nadzora i liječenja gestacijskog dijabetesa.....	18
1.10. Izazovi u probiru i dijagnostici gestacijskog dijabetesa	20
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	25
3. ISPITANICE I METODE.....	26
3.1. Populacija i dizajn studije	26
3.2. Pregled uključenih varijabli	27
3.3. Statistička analiza.....	28
3.4. Etički aspekti istraživanja	29
4. REZULTATI.....	30
4.1. Opis uzorka	30
4.2. Raspodjela ispitanica s obzirom na ispitivane dijagnostičke kriterije za gestacijski dijabetes i njihove karakteristike.....	32
4.3. Raspodjela ispitanica s obzirom na ispitivane dijagnostičke kriterije za gestacijski dijabetes i maternalne/opstetričke komplikacije	37

4.4. Raspodjela ispitanica s obzirom na ispitivane dijagnostičke kriterije za gestacijski dijabetes i fetalne/neonatalne komplikacije	40
4.5. Analiza gestacijskih komplikacija u odnosu na indeks tjelesne mase prema ispitivanim kriterijima za gestacijski dijabetes	45
4.6. Predviđanje ishoda trudnoće	46
4.7. Dijagnoza gestacijskog dijabetesa prema pojedinim vrijednostima glikemije u OGTT-u.....	48
4.8. Podjela ispitanica prema prisutnosti specifičnih komplikacija povezanim s gestacijskim dijabetesom	50
4.9. Određivanje graničnih vrijednosti glikemije u OGTT-u za pojavljivanje specifičnih komplikacija povezanih s gestacijskim dijabetesom (ROC analize).....	51
4.9.1. Određivanje granične vrijednosti glikemije natašte za pojavljivanje specifičnih komplikacija povezanih s gestacijskim dijabetesom.....	51
4.9.2. Određivanje granične vrijednosti glikemije nakon 60 minuta od opterećenja glukozom za pojavljivanje specifičnih komplikacija povezanih s gestacijskim dijabetesom	53
4.9.3. Određivanje granične vrijednosti glikemije nakon 120 minuta od opterećenja glukozom za pojavljivanje specifičnih komplikacija povezanih s gestacijskim dijabetesom	56
5. RASPRAVA	59
6. ZAKLJUČAK.....	68
7. LITERATURA	70
POPIS SLIKA.....	83
POPIS TABLICA	84
POPIS POKRATA.....	87
ŽIVOTOPIS.....	89

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. Definicija gestacijskog dijabetesa i povijesni pregled

Gestacijski dijabetes (GDM, engl. *gestational diabetes mellitus*) jedna je od najčešćih komplikacija trudnoće, a definira se kao bilo koji stupanj povišene glukoze u krvi koji se javlja ili prvi put prepoznaje tijekom trudnoće [1]. Prvi kriteriji za dijagnozu gestacijskog dijabetesa utemeljeni su još 1964. godine, no bez obzira na kasnije izmjene, dijagnoza se i dalje postavlja na temelju oralnog testa opterećenja glukozom (OGTT, engl. *oral glucose tolerance test*). Trenutno postoji tek djelomični konsenzus, koje bi se trudnice trebale testirati i koje su optimalne granične vrijednosti glikemije [2]. Trudnoća je prirodno fiziološko stanje povezano s postupnim razvojem inzulinske rezistencije koja omogućuje veću raspoloživost glukoze u majčinoj cirkulaciji, čime se podupire energetski zahtjevan fetalni rast. U fiziološkim okolnostima β -stanice gušterače odgovaraju povećanom sekrecijom inzulina, kako bi se održala normalna glikemija. U situacijama kada kompenzacijski mehanizmi nisu dostatni, može se poremetiti tolerancija glukoze i razviti gestacijski dijabetes [3].

Osim prolazne hiperglikemije u trudnoći, gestacijski dijabetes može biti rani klinički pokazatelj disfunkcije β -stanica gušterače, koja u nekih pacijentica rezultira dijabetesom tipa 2 kasnije u životu [4]. Premda je gestacijski dijabetes poremećaj koji se najčešće manifestira u drugoj polovici trudnoće, mnogo je žena reproduktivne dobi koje već u trudnoću ulaze u stanju hiperglikemije koja ranije nije detektirana. Tako 5–10 % žena u dobi od 20 do 49 godina ima poremećaj tolerancije glukoze, a 4–7 % poremećenu glikemiju natašte [5]. U zadnjim desetljećima prati se povećanje prevalencije GDM-a. Smatra se da je to zbog sve starije prosječne životne dobi trudnica, sjedilačkog načina života i sve prisutnije pretilosti [6–8].

Dijabetes u trudnoći prvi je opisao Bennewitz 1824. godine [9], a početkom 20. stoljeća Williams je predložio rane dijagnostičke kriterije za „tranzijentnu glikozuriju u trudnoći“ (od engl. *Transient glycosuria in pregnancy*) [10]. Ključni iskorak dogodio se 1964. godine, kada su O’Sullivan i Mahan definirali dijagnostičke kriterije za GDM na temelju trosatnog oralnog testa tolerancije glukoze s unosom otopine sa 100 g glukoze. Dijagnoza gestacijskog dijabetesa postavljala se u slučaju povišenja najmanje dvije vrijednosti glikemije iznad granične vrijednosti koja je bila definirana kao dvije standardne devijacije iznad prosjeka njihove početne kohorte [11].

Osamdesetih godina prošlog stoljeća Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je razlikovala tri klinička oblika šećerne bolesti povezane s trudnoćom: dijabetes i trudnoća, gestacijski dijabetes i oštećenu toleranciju glukoze, a dijagnoza se postavlja temeljem OGTT-a sa 75 g glukoze. Prvi klinički oblik, dijabetes i trudnoća, bila je najrjeđa s učestalosti 1:1000 i odnosila se na već etablirane bolesnice kojima je prethodno dijagnosticiran tzv. preegzistirajući dijabetes tipa 1 ili 2, a koje su kasnije ostvarile trudnoću. Gestacijski dijabetes se tada definirao kao poremećaj metabolizma ugljikohidrata s povišenom glikemijom, trajno ili postprandijalno, koji se po prvi puta otkrio u trudnoći i koji se nakon trudnoće povlači, tj. s normalnom tolerancijom glukoze nakon trudnoće. Tadašnji dijagnostički kriteriji bile su vrijednosti glikemije $\geq 7,8$ mmol/L natašte ili $> 11,0$ mmol/L nakon 120 minuta od uzimanja standardizirane otopine 75 g glukoze. Intolerancija glukoze, treći klinički oblik iz spektra poremećaja metabolizma ugljikohidrata, s učestalosti od 1–2 %, definirala se jednako kao GDM, samo što se dijagnoza postavlja temeljem vrijednosti glikemije natašte $< 7,8$ mmol/L ili vrijednostima između 7,9 i 11,0 mmol/L nakon 120 minuta [12,13].

Svjetska zdravstvena organizacija je 1999. godine objedinila poremećaje metabolizma ugljikohidrata u trudnoći i dala im jedinstveni naziv, gestacijski dijabetes. Ujedno je promijenila njegovu definiciju u poremećaj metabolizma ugljikohidrata s hiperglikemijom različitog stupnja s početkom ili prvim otkrićem u trudnoći, s normalnom ili oštećenom tolerancijom glukoze nakon trudnoće. Tada je kao dijagnostički kriterij predložena vrijednost glikemije $\geq 7,8$ mmol/L izmjerena 120 minuta nakon unosa 75 g glukoze u sklopu OGTT-a, ukoliko je glikemija natašte bila $< 7,0$ mmol/L [14].

Nakon što su objavljeni rezultati HAPO studije (engl. *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study*) [15] koja je bila temeljena na kliničkim ishodima kod gotovo 25 000 ispitanica, prihvaćeni su jedinstveni kriteriji za dijagnozu GDM-a krovne organizacije *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) s preporučenim graničnim vrijednostima glikemije $\geq 5,1$ mmol/L natašte, $\geq 10,0$ mmol/L nakon 60 minuta od opterećenja sa 75 g glukoze i $\geq 8,5$ mmol/L nakon 120 minuta od opterećenja [16].

Svjetska zdravstvena organizacija 2013. godine u svjetlu novih dokaza mijenja prethodnu definiciju gestacijskog dijabetesa u poremećaj metabolizma glukoze s hiperglikemijom otkrivenom u bilo koje vrijeme tijekom trudnoće, a razlikuje dijabetes u trudnoći i gestacijski dijabetes. Dijagnoza dijabetesa u trudnoći postavlja se ako je ispunjen jedan ili više od sljedećih kriterija, glikemija natašte $\geq 7,0$ mmol/L, glikemija $\geq 11,1$ mmol/L nakon 120 minuta u OGTT-

u sa 75 g glukoze ili slučajni nalaz glukoze $\geq 11,1$ mmol/L uz simptome dijabetesa, jednako preporukama iz 2006. godine. Gestacijski dijabetes dijagnosticira se uz prisutan jedan ili više dijagnostičkih kriterija jednakih onima preporučenim od strane IADPSG-a, glikemije natašte 5,1–6,9 mmol/L, glikemija $\geq 10,0$ mmol/L nakon 60 minuta i glikemija 8,5–11,0 mmol/L nakon oralnog opterećenja sa 75 g glukoze [17].

1.2. Klasifikacija hiperglikemije u trudnoći

Jednu od prvih sustavnih i klinički relevantnih klasifikacija šećerne bolesti u trudnoći predstavila je 1949. godine Priscilla White, pionirka u području liječenja dijabetesa u žena reproduktivne dobi. Njena se klasifikacija temeljila na životnoj dobi bolesnice u trenutku postavljanja dijagnoze, trajanju bolesti te prisutnosti i težini kroničnih komplikacija dijabetesa. Na taj je način omogućila precizniju procjenu rizika za majku i plod, te individualiziran pristup nadzoru trudnica i liječenju dijabetesa tijekom trudnoće. Dijabetes u trudnoći je unutar te klasifikacije bio izdvojen kao posebna klinička kategorija zbog svoje specifičnosti u odnosu na preegzistirajuće oblike šećerne bolesti [18]. Klasifikacija dr. White danas je zamijenjena novijim sustavima, ali njezin povijesni i konceptualni značaj ostaje neupitan, osobito u kontekstu razvoja perinatalne dijabetologije.

Suvremena nomenklatura danas razlikuje trudnice s pregestacijskim dijabetesom od onih s hiperglikemijom prvi put otkrivenom u trudnoći. Pregestacijski dijabetes uključuje dijabetes tipa 1, dijabetes tipa 2, te druge oblike dijabetesa, poput MODY, od engl. *maturity-onset diabetes of the young*, dijabetesa uvjetovanog bolestima gušterače poput cistične fibroze i pankreatitisa, kao i dijabetesa induciranog lijekovima (glukokortikoidi, liječenje nakon transplantacije organa). Hiperglikemija u trudnoći podijeljena je u dvije kategorije, dijabetes u trudnoći ili manifestni dijabetes (od engl. *overt diabetes*) i gestacijski dijabetes, koji se onda može podijeliti na rani i kasni GDM [19].

1.3. Prevalencija gestacijskog dijabetesa

Procjenjuje se da 15,8 % trudnica ima neki oblik hiperglikemije u trudnoći, s napomenom da postoje određene razlike između svjetskih regija [20]. Prevalencija gestacijskog dijabetesa raste sa životnom dobi trudnice, ali u velikoj mjeri ovisi o kriterijima prema kojima se postavlja dijagnoza. Implementacija IADPSG kriterija rezultirala je porastom udjela dijagnosticiranih

slučajeva u svim populacijama. Taj kontinuirani porast prevalencije GDM-a posljedica je nepovoljnih epidemioloških trendova u općoj populaciji i ponajprije se povezuje s globalnom epidemijom šećerne bolesti tipa 2, rastućom učestalosti prekomjerne tjelesne mase i pretilosti u žena reproduktivne dobi, kao i s trendom odgađanja trudnoće, odnosno sve većom prosječnom životnom dobi trudnica u vrijeme poroda [21,22].

1.4. Patofiziologija gestacijskog dijabetesa i fetalne hiperinzulinemije

Inzulinska rezistencija jedan je od ključnih patofizioloških mehanizama gestacijskog dijabetesa, koja postaje izražena u drugom tromjesečju i raste prema kraju trudnoće [23]. Ovo stanje dovodi do povišenih maternalnih i fetalnih serumskih koncentracija glukoze, slobodnih masnih kiselina i aminokiselina, koje imaju važnu ulogu u regulaciji metabolizma i fetalnom rastu [24].

Čini se da se patofiziološka osnova smanjene osjetljivosti na inzulin nalazi na postreceptorskoj razini. Jednu od glavnih uloga ima prijenosnik glukoze tip 4 (od engl. *glucose transporter type 4*, GLUT4). U fiziološkim uvjetima inzulin se veže za receptor na staničnoj površini, što pokreće kaskadu unutarstaničnih zbivanja i pojavljivanje GLUT4 na staničnoj membrani. Time se posredstvom GLUT4 facilitira ulazak glukoze u stanice, s istovremenim snižavanjem razine u plazmi [25]. Kod inzulinske rezistencije ovaj je proces poremećen, što dovodi do smanjenog unosa glukoze u stanice i posljedične hiperglikemije. S produljenim trajanjem hiperglikemije moguće dolazi do preopterećenja β -stanica gušterače s nastupom gestacijskog dijabetesa kojem pogoduju genetska predispozicija, dobno uvjetovano smanjenje kapaciteta β -stanica ili prethodni metabolički poremećaji, poput predijabetesa ili sindroma policističnih jajnika. Primjer disfunkcije GLUT4 reflektira općenito složenu interakciju inzulinske rezistencije i metaboličkih puteva [26].

U mehanizam inzulinske rezistencije uključeni su i hormoni odgovorni za homeostazu glukoze i lipida. Humani placentarni laktogen (hPL) je peptidni hormon posteljice s biološkim svojstvima sličnima hormonu rasta koji djeluje kao antagonist inzulina. On povećava lipolizu, što dovodi do porasta koncentracije slobodnih masnih kiselina u cirkulaciji, koje služe kao dodatni izvor energije za metabolizam i fetalne nutritivne potrebe. Razina hPL-a raste linearno s napredovanjem trudnoće te prati razvoj inzulinske rezistencije u trudnoći [27]. Progesteron, koji se također sintetizira u posteljici, ima značajan utjecaj na homeostazu glukoze, jer inducira inzulinsku rezistenciju, modulira osjetljivost perifernih tkiva na inzulin i utječe na sposobnost

β -stanica gušterače da kompenziraju povećanu inzulinsku rezistenciju [28]. Estrogeni nemaju izravna antagonistička svojstva prema inzulinu, no u jetri povećavaju sintezu kortizol-vezujućeg globulina. Tako potiču povećanu produkciju kortizola u nadbubrežnoj žlijezdi i održavaju razinu slobodnog kortizola. I vezani i slobodni kortizol dosežu vršne koncentracije u trećem tromjesečju trudnoće, pri čemu inhibiraju periferni unos glukoze i potiču jetrenu glukoneogenezu, ostvarujući time učinak suprotan djelovanju inzulina. Uloga prolaktina u razvoju inzulinske rezistencije manje je jasna, no pretpostavlja se da sudjeluje u međustaničnoj komunikaciji β -stanica gušterače u ranoj trudnoći [24].

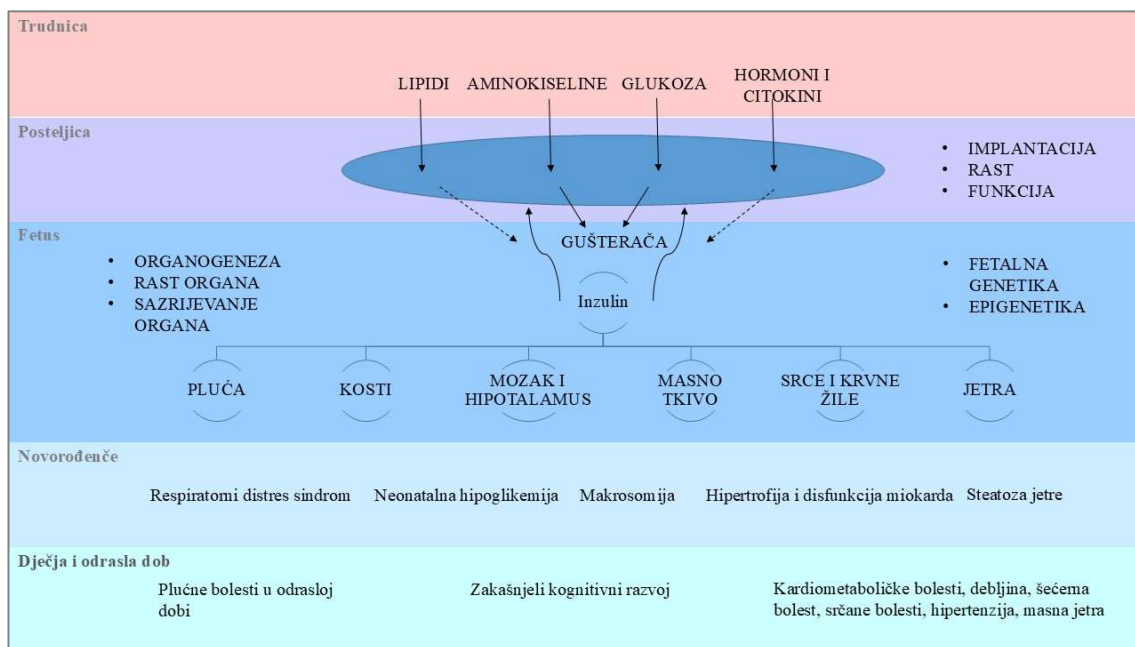
Osjetljivost na inzulin u trudnoći smanjuje se za oko 50 %, ali u fiziološkim uvjetima β -stanice povećavaju svoju funkcionalnu aktivnost, kako bi nadvladale inzulinsku rezistenciju [29]. U gestacijskom dijabetesu prisutni su poremećaj funkcije β -stanica gušterače i metabolički stres koji onemogućuju adekvatnu kompenzaciju [47]. Produljena hiperglikemija i povišene koncentracije slobodnih masnih kiselina dovode do preopterećenja β -stanica i razvoja glukolipotoksičnosti [30]. Citokini poput čimbenika tumorske nekroze- α (od engl. *tumor necrosis factor- α* , TNF- α), interleukina 6 (IL-6) i C-reaktivnog proteina (CRP) stvaraju proinflamatorno okruženje koje izravno ometa signalne putove inzulina [31]. Kronična upala inducira promjene u endoplazmatskom retikulumu i oksidativni stres, što dovodi do povećane apoptoze β -stanica i smanjene ekspresije gena za inzulin [32].

Gestacijski dijabetes danas se smatra heterogenom skupinom poremećaja, pri čemu se pojedini oblici razlikuju prema vremenu njihova pojavljivanja, te prema dominantnom patofiziološkom mehanizmu. Prvu skupinu čine poremećaji obilježeni pretežito izraženom inzulinskom rezistencijom, dok su u drugoj skupini prisutni poremećaji u kojima prevladava deficijencija inzulina [33]. Iako se smatra da se povećana sekrecija inzulina javlja kao kompenzacijski odgovor na porast inzulinske rezistencije, novija saznanja upućuju na to da povećana sekrecija nastupa već u ranoj trudnoći, neovisno o stupnju inzulinske rezistencije, te prethodi njezinu intenzivnijem porastu u drugoj polovici trudnoće [34]. Ovisno o dinamici promjena inzulinske sekrecije i rezistencije, trudnice mogu održati urednu toleranciju glukoze ili razviti rani ili kasni gestacijski dijabetes. Na ove procese dodatno utječu čimbenici prisutni prije trudnoće, uključujući pretilost i neotkrivenu hiperglikemiju [35]. Inzulinska rezistencija može biti prisutna i prije trudnoće, a fiziološki se dodatno povećava s njezinim napredovanjem [36]. Na temelju odnosa inzulinske sekrecije i rezistencije, gestacijski dijabetes može se svrstati u tri glavne skupine: predominantno inzulin-rezistentni oblik koji obuhvaća približno 50–60 % slučajeva, predominantno inzulin-deficijentni oblik zastupljen u oko 15–30 % slučajeva, te

kombinirani oblik [37]. Važno je naglasiti da inzulin-rezistentni oblik nosi viši rizik za razvoj specifičnih komplikacija, dok adekvatno tretiran inzulin-deficijentni oblik može biti povezan s ishodima usporedivima s onima u zdravih trudnica [38].

Kompleksne interakcije hormona, upalnih medijatora i signalnih puteva dovode do značajnih metaboličkih promjena, no činjenica je da se često povlače nakon poroda, ponajprije zbog pada razine hormona posteljice [39]. Razine proinflamatornih citokina koji doprinose stresu β -stanica gušterače i inzulinskoj rezistenciji također se značajno smanjuju nakon poroda. S padom inzulinske rezistencije poboljšava se maternalna regulacija glikemije, te se uspostavlja normoglikemija [26]. U nekih pacijentica s gestacijskim dijabetesom moguće je da je već i prije trudnoće bio prisutan određeni stupanj poremećaja funkcije β -stanica uz kroničnu upalu, te kod njih postoji povećan rizik progresije u šećernu bolest tipa 2. Istraživanja pokazuju da čak 50 % žena s anamnezom GDM-a može razviti šećernu bolest tipa 2 unutar 10–20 godina nakon poroda, što upućuje na to da se disfunkcija β -stanica ne mora u potpunosti oporaviti nakon trudnoće [40]. Osim navedenog, pretilost predstavlja značajan rizični čimbenik koji dodatno pogoršava inzulinsku rezistenciju, budući da višak masnog tkiva dovodi do kronične upale, povišenih koncentracija slobodnih masnih kiselina i povećane produkcije adipokina. Okolišni i životni čimbenici, poput prehrane, tjelesne aktivnosti i izloženosti stresu, imaju značajnu ulogu u održavanju ravnoteže između inzulinske osjetljivosti i rezistencije. Istraživanja ovih složenih interakcija mogu pridonijeti boljem razumijevanju patofiziologije GDM-a, te omogućiti razvoj ciljanih strategija za prevenciju i liječenje ovog poremećaja [41].

Tradicionalno se smatra da gestacijski dijabetes počinje utjecati na fetus tek u kasnoj trudnoći te da njegov učinak dominantno zahvaća metabolički i antropometrijski razvoj [39]. Randomizirana kontrolirana ispitivanja koja obuhvaćaju gestacijski dijabetes dijagnosticiran nakon 24. tjedna trudnoće podupiru takvo stajalište, pri čemu je pokazano da odgovarajuće liječenje smanjuje rizik od rođenja novorođenčeta velikog za gestacijsku dob (LGA, od engl. *large-for-gestational age*) za 40–50 % [42,43]. Međutim, gestacijski dijabetes može utjecati na plod već od rane trudnoće, s učinkom na razvoj svih organskih sustava, uključujući pluća, kardiovaskularni sustav i mozak [44].



Slika 1. Središnja uloga fetalnog inzulina i utjecaj na ishode trudnoće s gestacijskim dijabetesom, prilagođeno od Hivert i sur. [5], uz odobrenje izdavača Elsevier

Razvoj fetalne gušterače nesumnjivo je od ključne važnosti za rast i razvoj svih organskih sustava fetusa, a lučenjem inzulina postiže se učinak koji je shematski prikazan na Slici 1.

Inzulin se u fetalnoj cirkulaciji može detektirati već od 12. tjedna trudnoće, a njegova koncentracija raste s napredovanjem gestacije [45]. U neliječenom GDM-u razvijena fetalna hiperinzulinemija potiče pojačano iskorištavanje glukoze u fetusu, povećavajući gradijent prijenosa glukoze između trudnice i fetoplacentarne jedinice, čime nastaje tzv. „fetalna krađa glukoze“ [46]. Posljedica je prekomjeran fetalni rast, izraženiji u muških fetusa koji razvijaju manji stupanj inzulinske rezistencije kao zaštitni mehanizam od učinaka hiperinzulinemije [47]. Nakupljanje masnog tkiva u fetusu ovisi o razini fetalnog inzulina, stoga se smatra da je fetalna hiperinzulinemija odgovorna za ubrzano nakupljanje masti u kasnoj trudnoći [48]. To također može dovesti i do promjena u razvoju pojedinih organa, poput jetre i srca, gdje je dokazana povezanost veličine fetalne jetre i debljine interventrikularnog septuma srca s akumulacijom masnog tkiva [49]. Hiperinzulinemija prisutna pri rođenju, uslijed neadekvatne supresije lučenja inzulina nakon naglog pada koncentracije glukoze, glavni je uzrok neonatalne hipoglikemije [50]. U manjem broju trudnica s gestacijskim dijabetesom dolazi do zastoja u fetalnom rastu, što povećava rizik neonatalnog morbiditeta, uključujući dugoročne kardiometaboličke posljedice [51,52]. Takav se obrazac češće uočava u trudnica s niskim indeksom tjelesne mase (ITM, od engl. *body mass index*, BMI), u onih s nedostatnim

gestacijskim prirastom tjelesne mase (GPTM) ili bez povišene glikemije natašte, što upućuje na inzulin-deficijentni podtip gestacijskog dijabetesa [53].

1.5. Genetika i epigenetika u gestacijskom dijabetesu

Genetska podloga za regulaciju glikemije u trudnoći i za razvoj gestacijskog dijabetesa još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. Dosadašnje genetičke studije su se uglavnom usmjerile na genske lokuse povezane s dijabetesom tipa 2 i pritom pokazale djelomične sličnosti s GDM-om [54]. U jednoj od nedavno objavljenih studija o povezanosti na razini cijelog genoma (engl. *genome-wide association studies*) opisane su genetske značajke koje se razlikuju od onih tipičnih za dijabetes tipa 2, i na razini pojedinačnih lokusa i na razini cijelog genoma. Navedeni rezultati upućuju da se genetski rizik za GDM može podijeliti u dvije zasebne komponente: jedna odgovara klasičnome poligenskom riziku za dijabetes tipa 2, dok je druga primarno povezana s mehanizmima koji su specifično poremećeni tijekom trudnoće [55]. U Tablici 1. su sažeto prikazani geni povezani s gestacijskim dijabetesom [56].

Tablica 1. Geni povezani s gestacijskim dijabetesom, prilagođeno od Sweeting i sur.[56], uz odobrenje izdavača Oxford University Press

Gen	Funkcija
MTNR1B Melatonin receptor 1B	Receptor odgovoran za posredovanje djelovanja melatonina, uključujući njegov inhibitorni učinak na sekreciju inzulina
TCF7L2 Transcription factor 7-like 2	Homeostaza glikemije
IRS1 Insulin receptor substrate 1	Receptor odgovoran za kontrolu staničnih procesa putem inzulina
CDKAL1 Cyclin-dependent kinase 5 regulatory subunit-associated protein 1-like 1	Konverzija proinzulina u inzulin
GCKR Glucokinase regulator	Inhibicija glukokinaze u jetri i gušterači
G6PC2 Glucose-6-phosphatase 2	Metabolizam glukoze
PCSK1 Proprotein convertase subtilisin/kexin type 1	Endoproteaza uključena u proteolitičku aktivaciju polipeptidnih hormona i prekursora neuropeptida, uključujući i proinzulin, proglukagon-slični-peptid 1 i proopiomelanokortin
PPP1R3B Protein phosphatase 1, regulatory subunit 3B	Regulacija metabolizma glikogena
HKDC1 Hexokinase domain containing 1	Uključen u homeostazu glukoze i hepatičnu akumulaciju lipida
BACE2 Beta-site amyloid polypeptide cleaving enzyme 2	Proteoliza aCollectrina u β -stanicama gušterače

Geni su identificirani i odabrani iz studija povezanosti na razini cijelog genoma (engl. *genome-wide association studies*)

Istraživanja epigenetskih mehanizama su ograničena, a većina se odnosi na moguće dugoročne učinke na zdravlje novorođenčadi [57]. Koncept ranog epigenetičkog programiranja nije nov.

Već tijekom 1970-tih godina prošlog stoljeća postavljen je postulat teratogeneze kao posljedice fetalne izloženosti dijabetičnom intrauterinom okružju [58]. Iz istog razdoblja potječu i brojna istraživanja koja su pokazala da bi povišene razine hormona mogle imati ključnu ulogu u modulaciji neuroendokrinog sustava, što može rezultirati razvojnim poremećajima i pojavom bolesti u kasnijem životu. Naime, povišene razine fetalnog inzulina tijekom kritičnih razdoblja perinatalnog razvoja mogu dovesti do trajnog nepravilnog programiranja neuroendokrinog sustava odgovornog za regulaciju tjelesne mase i metabolizma, s obzirom da inzulin u fetusu prelazi krvno-moždanu barijeru [24].

1.6. Hiperglikemija i posteljica

Posteljica je multifunkcionalni organ uključen u transport kisika i nutrijenata, sintezu hormona, imunološku regulaciju i druge ključne procese za održavanje rasta i razvoja ploda [59]. Njezina struktura i funkcija uvelike ovise o urednom razvoju u ranoj trudnoći, a taj je proces potencijalno podložan utjecaju maternalne hiperglikemije [60]. Dnevne potrebe fetusa u terminskoj trudnoći za glukozom su velike i iznose 40 g/kg tjelesne mase, pri čemu treba napomenuti da fetus ne može stvarati vlastitu glukozu (glukoneogeneza) niti se može opskrbiti glukozom razgrađujući glikogen (glikogenoliza) [61]. Budući da je glukoza glavni građevni i energetski materijal neophodan za normalan fetalni rast, dovoljan prijelaz glukoze iz majčinog u fetalni organizam osigurava se temeljem koncentracijskog gradijenta za glukozu i mehanizmom olakšane difuzije kroz placentarnu membranu, koja koristi nosače (transportne molekule) i potrebnu energiju. Može se slobodno reći da placenta ne štiti fetus od prekomjernog unosa glukoze, te da se prijelaz glukoze prema fetusu počinje smanjivati tek kod vrijednosti majčine glikemije od 20 mmol/L [62]. Rani poremećaji razvoja posteljice, osobito oni inducirani hiperglikemijom, mogu dovesti do narušene placentarne funkcije i posljedičnih odstupanja u fetalnom rastu [5]. U ranoj trudnoći posteljica putem svojih hormona i ekstracelularnih vezikula modulira metabolički i imunološki odgovor trudnice, potičući adaptacije neophodne za optimalnu funkciju fetoplacentarne jedinice [63]. Istodobno, majčini signalni mehanizmi utječu na posteljicu pridonoseći njezinom rastu i remodeliranju. Ove složene interakcije čine uravnotežen sustav koji se mijenja tijekom trudnoće i iznimno je osjetljiv na majčin metabolički okoliš [64].

Promjene u fetalnom metabolizmu uslijed hiperglikemije trudnice mogu djelovati kao signali prema posteljici, osobito prema endotelu koji oblaže fetoplacentarnu vaskulaturu. Na taj način

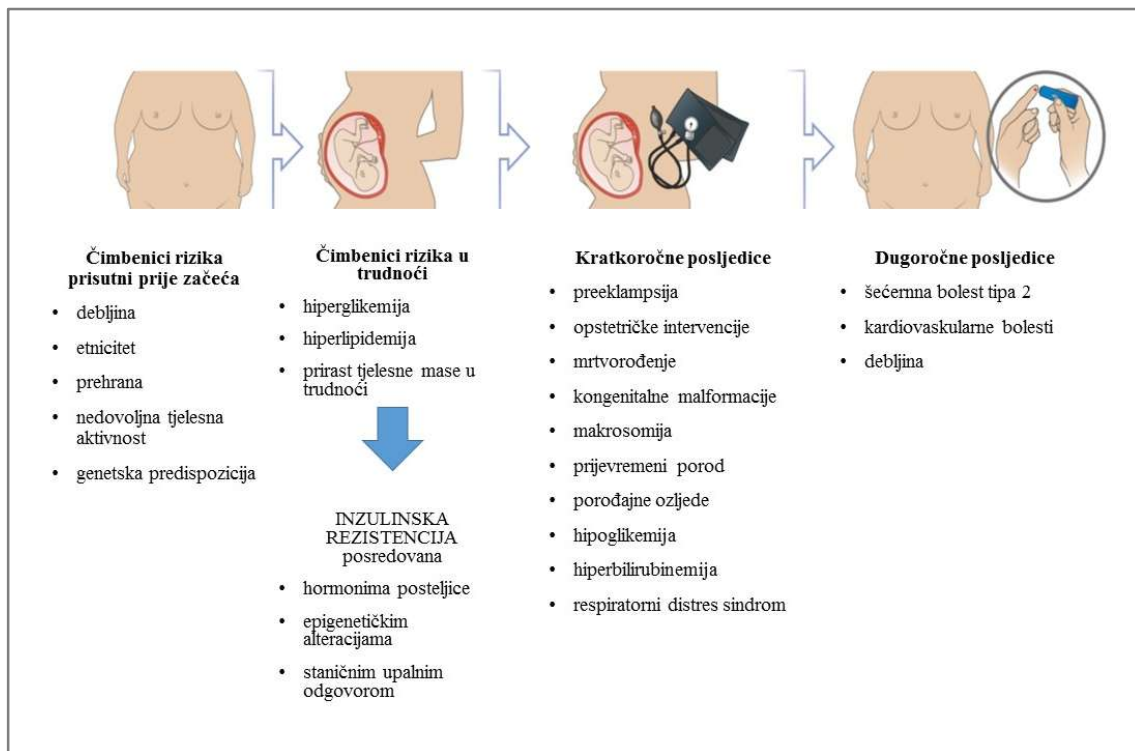
dolazi do prilagodbe strukture i funkcije posteljice u svrhu zaštite fetalnog razvoja. Klasičan primjer je odgovor posteljice na fetalnu hipoksiju, kada dolazi do povećanja respiracijske površine placentarne membrane radi olakšanog prijenosa kisika, a jedan od fetalnih signala je inzulin. Tako isti signal koji uzrokuje povećanu potrebu fetusa za kisikom ujedno potiče i adaptivni odgovor posteljice. Istodobno se povećava broj fetalnih eritrocita (policitemija) i potreba za željezom, što se nadoknađuje njegovim pojačanim transplacentarnim prijenosom, što dokazuje povećana ekspresija receptora za transferin u posteljici trudnoća s gestacijskim dijabetesom [65]. Ukoliko trajanje ili stupanj hipoksije nadmaše sposobnost posteljice za kompenzatorno povećanje vaskularizacije, može doći do ozbiljnih komplikacija za fetus, pa i intrauterine fetalne smrti [66].

U trudnoći kompliciranoj gestacijskim dijabetesom, do termina porođaja u posteljici dolazi do pojačanog nakupljanja triglicerida, glikogena i kolagena, što je posljedica povećane dostupnosti nutrijenata karakteristične za hiperglikemijsko i metabolički poremećeno intrauterino okruženje [67]. Pored toga uočavaju se promjene u brojnim unutarstaničnim signalnim putevima, kao i epigenetske alteracije povezane s hiperglikemijom [68].

Pojava specifičnih komplikacija ovisi o razini glikemije tijekom trudnoće. Zastoj u rastu u ranoj trudnoći može biti posljedica smanjenog rasta posteljice u trudnica s gestacijskim dijabetesom [69]. U terminskim trudnoćama kompliciranim gestacijskim dijabetesom posteljica pokazuje značajne morfološke i histološke promjene u odnosu na fiziološke trudnoće. Masa posteljice često je povećana, osobito u trudnica s većom porođajnom masom fetusa. Kod nezadovoljavajuće kontrole glikemije intermedijarne resice razvijaju karakterističan „dijabetički“ fenotip: veće su, imaju povećanu celularnost, zadebljani sinciotrofoblast i lokalno nakupljanje jezgara. Posteljice također pokazuju veću kapilarizaciju, dok je bazalna membrana trofoblasta zadebljana u svim oblicima dijabetesa, što je rezultat adaptacije na metabolički poremećeno intrauterino okruženje [24].

1.7. Komplikacije povezane s gestacijskim dijabetesom

Važnost gestacijskog dijabetesa leži ponajprije u činjenici da se njegovi učinci i posljedice javljaju u trudnoći, ali i dugoročno nakon nje, kako za majku, tako i za novorođenče [70]. Na Slici 2. su sažeto prikazane komplikacije gestacijskog dijabetesa [56].



Slika 2. Klinički ishodi povezani s gestacijskim dijabetesom, prilagođeno iz Sweeting i sur. [56], uz dopuštenje izdavača Oxford University Press

1.7.1. Neonatalne kratkoročne i dugoročne komplikacije

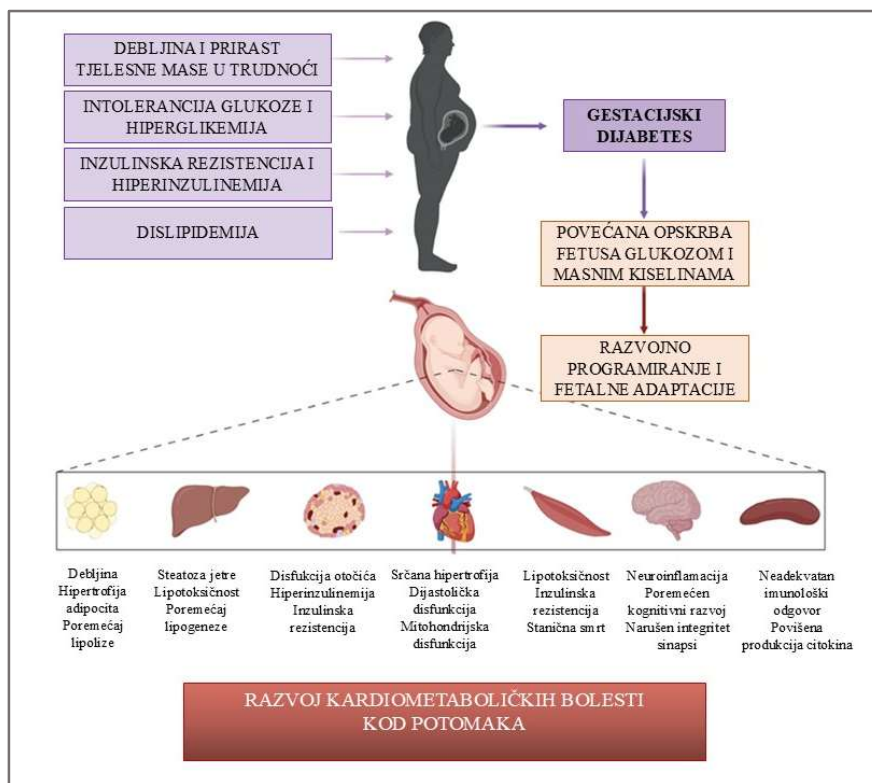
Poznata je Pedersenova hipoteza koja mehanizam nastanka makrosomije kod novorođenčeta iz dijabetične trudnoće pripisuje obilju dostupnih nutrijenata [71]. Hiperglikemija trudnice dovodi do hiperglikemije u fetusa, koja zatim rezultira fetalnom hiperinzulinemijom. Fetalni inzulin djeluje anabolički, sprječava glikogenolizu, lipolizu i katabolizam proteina, smanjuje serumske koncentracije slobodnih masnih kiselina i aminokiselina, te pospješuje lipogenezu s deponiranjem masti u fetalnim tkivima na predilekcijskim mjestima. Drugim riječima, potiče prekomjernu fetalnu adipoznost i ubrzani rast, što u konačnici dovodi do rađanja novorođenčadi velike za gestacijsku dob i makrosomije [72]. Majčina hiperlipidemija također pridonosi prekomjernom fetalnom rastu [73]. To je osobito važno, jer porođajna masa predstavlja glavni rizični čimbenik za pojavu distocije ramena i ozljeda brahijalnog pleksusa, a u kombinaciji s fetalnom hiperinzulinemijom dodatno povećava rizik za metaboličke poremećaje, kao što su neonatalna hipoglikemija, hiperbilirubinemija i neonatalni respiratorni distress sindrom [74]. S druge strane, rađanje novorođenčeta malog za gestacijsku dob (SGA, od engl. *small-for-gestational age*) također se može javiti kao komplikacija GDM-a, ponajprije

kao posljedica vaskularne i endotelne disfunkcije, insuficijencije posteljice ili pretjerano restriktivne kontrole glikemije, čime se smanjuje dostupnost esencijalnih nutrijenata i kisika potrebnih za normalan rast i razvoj fetusa [75]. Nadalje, povećan je rizik intrauterine smrti ploda u trudnica s neliječenim GDM-om. Najviši relativni rizik mrtvorodenosti u pacijentica s GDM-om zabilježen je u 37. tjednu trudnoće, a rizik od mrtvorodenosti najveći je u trudnica s neprepoznom bolesti [76].

Novorođenčad trudnica s gestacijskim dijabetesom ima povećan rizik od hospitalizacije u jedinicama intenzivnog liječenja novorođenčadi zbog respiratornog distresa i tranzitorne tahipneje [77]. Smatra se da je negativan učinak na sintezu fetalnog surfaktanta djelomično posredovan inhibitornim djelovanjem fetalnog inzulina na odgovor respiratornog epitela na kortizol koji je ključan za koordinaciju sazrijevanja pluća u terminu porođaja [78].

Brojna epidemiološka istraživanja ukazuju da novorođenčad iz trudnoća kompliciranih gestacijskim dijabetesom imaju povećan rizik od razvoja nepovoljnih kardiometaboličkih ishoda u kasnijoj životnoj dobi, što je prikazano na Slici 3. [79]. Radi se ponajprije o većoj učestalosti kardiovaskularnih bolesti prije 40. godine života, a mogući mehanizmi u skladu su s konceptom fetalnog programiranja uslijed intrauterine izloženosti majčinoj hiperglikemiji [80]. Ovaj je koncept prvi put opisan u populaciji Pima indijanaca, koja se odlikuje visokom prevalencijom pretilosti, šećerne bolesti tipa 2 i GDM-a [81].

Nakon prvotne HAPO studije, HAPO *Follow-Up Study* (HAPO FUS) obuhvatila je 4832 djece u životnoj dobi od 10 do 14 godina, čije su majke sudjelovale u izvornoj studiji [82]. Rezultati su pokazali trajni učinak majčine glikemije na dugoročni metabolizam glukoze u potomaka, čak i pri razinama glukoze nižima od dijagnostičkih vrijednosti za GDM. Kategorije s višim vrijednostima glikemije kod trudnice bile su povezane s povećanim rizikom poremećene glikemije kod djeteta natašte i intolerancije glukoze, s višim razinama glikiranog hemoglobina i glikemije u OGTT-u, te s nižom inzulinskom osjetljivošću u dobi od 14 godina, neovisno o indeksu tjelesne mase majke i djeteta i obiteljskoj anamnezi dijabetesa. Novije studije ukazuju i na pojačanu glukozom posredovanu aktivaciju hipotalamusa kod djece u dobi od 7 do 11 godina, koja su intrauterino bila izložena maternalnoj pretilosti i hiperglikemiji, što može predskazati kasniji porast indeksa tjelesne mase i predstavljati mogući mehanizam povećanog rizika za razvoj dječje pretilosti [83].



Slika 3. Potencijalni utjecaj gestacijskog dijabetesa na razvoj kardiometaboličkih bolesti kod potomaka, prilagođeno od Kereliuk i sur. [84]

1.7.2. Maternalne kratkoročne i dugoročne komplikacije

U trudnica s GDM-om može doći do razvoja hipertenzivnih poremećaja u trudnoći, koji su povezani s povećanim rizikom od prijevremenog poroda [85]. Poremećaji metabolizma glukoze i mikrovaskularne promjene utječu na invaziju trofoblasta, što dovodi do poremećene placentacije i većeg rizika od preeklampsije. Mehanizam je vjerojatno povezan s inzulinskom rezistencijom i aktivacijom upalnih puteva, pri čemu *in vitro* studije pokazuju da povišene koncentracije glukoze u plazmi trudnice inhibiraju invazivnost trofoblasta sprječavanjem aktivnosti uterinog aktivatora plazminogena (uPA, od engl. *uterine plasminogen activator*) [86].

Trudnice s gestacijskim dijabetesom imaju povećan rizik od veće učestalosti opstetričkih intervencija, uključujući indukciju poroda i carski rez, kao i postpartalnih krvarenja uzrokovanih atonijom uterusa, laceracijama porodnog kanala i rupturom maternice, ponajprije u vezi s fetalnom makrosomijom [87].

Postoje također i dugoročni rizici za trudnice s gestacijskim dijabetesom. Zabilježen je povećan rizik od ponovne pojave GDM-a u budućim trudnoćama, s procijenjenim stopama recidiva od 30–84 % [88]. Također postoji i veći rizik od razvoja intolerancije glukoze i dijabetesa tipa 2, već unutar prvih pet godina nakon trudnoće s GDM-om. Prema podacima iz literature, 22 % žena s anamnezom gestacijskog dijabetesa ima poremećenu toleranciju glukoze ili dijabetes, 42 % boluje od metaboličkog sindroma, a 61 % ima indeks tjelesne mase veći od 25 kg/m² [88,89]. Ovi podatci naglašavaju važnost detekcije i liječenja GDM-a i rane prevencije dijabetesa tipa 2.

Gestacijski dijabetes također je povezan s kardiovaskularnim čimbenicima rizika, kao što su već spomenuta hipertenzija, pretilost i dislipidemija. Rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti nakon GDM-a gotovo je tri puta veći kod žena koje razviju dijabetes tipa 2, te 1,5 puta veći, čak i kod žena koje ne razviju dijabetes tipa 2 [90]. Značaj GDM-a kao čimbenika rizika za dijabetes tipa 2 i kardiovaskularne bolesti nedavno su prepoznale i međunarodne organizacije, uključujući Američko kardiološko društvo (*American Heart Association*) [91].

1.8. Liječenje i praćenje trudnica s gestacijskim dijabetesom

Praćenje i savjetovanje o promjeni životnog stila koja uključuje uravnoteženu prehranu i umjerenu tjelesnu aktivnost, a u cilju postizanja normoglikemije trudnice, temelj je liječenja gestacijskog dijabetesa. U više od 80 do 90% trudnica s GDM-om bolest će se uspješno kontrolirati samo primjenom ovih mjera [92]. Vrijednosti glikemije bi s individualiziranom dijetoterapijom idealno trebale biti unutar ciljnih vrijednosti, uz održavanje adekvatnog prirasta tjelesne mase tijekom trudnoće [93].

Trudnicama se savjetuje unos odgovarajuće količine kalorija, makronutrijenata i mikronutrijenata potrebnih za normalan rast i razvoj ploda. S obzirom na to da su ugljikohidrati glavni čimbenik koji određuje postprandijalnu razinu glukoze u majke, preporuka *Academy of Nutrition and Dietetics* je prilagodba unosa ugljikohidrata na one s nižim glikemijskim indeksom i njihove raspodjele tijekom dana [94]. Poštivajući navedene smjernice, i prehrana s nižim i višim udjelom ugljikohidrata dovodi do povoljnog učinka na perinatalne ishode.

Potrebno je pronaći idealnu ravnotežu između unosa hrane i pretjerane restrikcije, s obzirom da je glukoza u plazmi trudnice glavni izvor energije za fetalni rast i razvoj mozga. Eventualno ograničenje ukupnog energetskog unosa majke moglo bi narušiti gradijent glukoze između

trudnice i fetusa i utjecati na smanjeni fetalni rast [95]. Energetski restriktivni unos ugljikohidrata može također dovesti do ketonemije u trudnice i povećanja koncentracije glukagona u odnosu na inzulin, čime se potiče oksidacija slobodnih masnih kiselina u β -hidroksibutirat i druge ketone. Fetalna izloženost majčinim ketonima, prema rezultatima u literaturi, može biti uzrokom slabijeg intelektualnog razvoja u djece u dobi od 2 do 5 godina [96]. Prehrana s niskim udjelom ugljikohidrata može biti povezana i s nedovoljnim unosom mikronutrijenata i s defektima neuralne cijevi [97]. Ovi rezultati, međutim, moraju se interpretirati uz oprez s obzirom da su deficiti mikronutrijenata općenito česti kod trudnica [98]. Iako je glukoza glavni nutrijent za fetalni rast, ne može se u procesu rasta zanemariti niti utjecaj masti, a u literaturi je opisana povezanost maternalnih triglicerida i slobodnih masnih kiselina s makrosomijom i rađanjem novorođenčeta velikog za gestacijsku dob [99]. Izloženost fetusa povećanim razinama majčinih lipida, osobito u kontekstu prehrane bogate mastima na račun smanjenja ugljikohidrata, povezana je s razvojnim programiranjem pretilosti [100].

U dostupnoj literaturi ne postoje jednoznačne preporuke za specifične dijetetske intervencije, a učinjena je i meta-analiza s uključenih 18 randomiziranih kontroliranih ispitivanja, koja je pokazala da poboljšanje nutritivne kvalitete prehrane, neovisno o vrsti prehrambenog pristupa, dovodi do poboljšanja glikemije natašte i postprandijalne glikemije, smanjenja potrebe za farmakoterapijom, te smanjenja porodne mase i učestalosti makrosomije [101].

U literaturi se također razmatra klinička važnost blažih oblika hiperglikemije te doprinos njihova liječenja poboljšanju perinatalnih i dugoročnih ishoda. Snižavanje dijagnostičkih graničnih vrijednosti glikemije potaknulo je dodatna promišljanja o učincima takvog pristupa na učestalost postavljanja dijagnoze, kao i na organizacijske i ekonomske aspekte zdravstvene skrbi.

1.8.1. Prirast tjelesne mase u trudnoći

Institut za medicinu (IOM/NAM od engl. *Institute of Medicine/National Academy of Medicine*) objavio je preporuke za prirast tjelesne mase tijekom trudnoće temeljene na indeksu tjelesne mase prije trudnoće, koje su prikazane u Tablici 2., no bez specifičnih preporuka za trudnice s gestacijskim dijabetesom [102]. Podatci iz literature pokazuju da gestacijski prirast tjelesne mase od 5 do 9 kg kod žena s debljinom I. stupnja (ITM 30–34,9 kg/m²), od 1 do 5 kg kod debljine II. stupnja (ITM 35–39,9 kg/m²), te izostanak povećanja tjelesne mase kod debljine III. stupnja (ITM \geq 40 kg/m²) minimizira kombinirani rizik od LGA, SGA i carskog reza [103].

Tablica 2. Preporuke Instituta za medicinu (engl. *Institute of Medicine/National Academy of Medicine*) za gestacijski prirast tjelesne mase u trudnica s jednoplođnim trudnoćama [102]

Kategorija indeksa tjelesne mase prije trudnoće	Preporučeni prirast mase u trudnoći
Pothranjenost (< 18,5 kg/m ²)	12,5–18 kg
Normalni indeks tjelesne mase (18,5–24,9 kg/m ²)	11,5–16 kg
Prekomjerni indeks tjelesne mase (25,0–29,9 kg/m ²)	7–11,5 kg
Pretilost (≥ 30,0 kg/m ²)	5–9 kg

Rezultati meta-analize koja je procjenjivala povezanost gestacijskog prirasta tjelesne mase i ishoda trudnoće s GDM-om, upućuju na to da bi ciljevi gestacijskog prirasta tjelesne mase u trudnoćama s GDM-om mogli biti niži od trenutanih preporuka za urednu trudnoću. Povećanje tjelesne mase više od preporuka IOM povezano je s povećanim rizikom za farmakoterapijom, hipertenzivne poremećaje u trudnoći, carski rez, LGA i makrosomiju. Prirast tjelesne mase ispod preporučenih vrijednosti IOM-a bilo je zaštitno za LGA i makrosomiju, te nije povećalo rizik od SGA. U praksi je, međutim, samo oko 30 % žena imalo prirast tjelesne mase ispod preporučenih IOM vrijednosti [104].

1.8.2. Ciljne vrijednosti glikemije u trudnice

U praćenju pacijentica s gestacijskim dijabetesom preporuča se samokontrola glukoze natašte i postprandijalne glukoze, a preporuke se razlikuju među stručnim društvima. Jedne od najčešće korištenih su preporuke od strane Američkog dijabetološkog društva (engl. *American Diabetes Association*, ADA). Glukoza bi natašte trebala biti ≤ 5,3 mmol/L, jednosatna postprandijalna vrijednost ≤ 7,8 mmol/L a dvosatna postprandijalna vrijednost ≤ 6,7 mmol/L [105].

Nedavno su objavljeni rezultati randomiziranog kliničkog ispitivanja koji su uspoređivali kontinuiranu kontrolu glikemije sa samokontrolom. U skupini s kontinuiranom kontrolom bilo je manje novorođenčadi velike za gestacijsku dob, ali nisu nađene značajne razlike u ozbiljnim nepovoljnim perinatalnim ishodima. Također je zabilježena viša prevalencija novorođenčadi male za gestacijsku dob od očekivane, moguće zbog stroge kontrole glikemije [106].

1.8.3. Farmakološka terapija

Ukoliko su vrijednosti glikemije iznad ciljnih unatoč pridržavanju dijetetskim mjerama i promjenama životnog stila, potrebno je uvesti farmakološku terapiju. Inzulin je tradicionalno

preferirani oblik liječenja gestacijskog dijabetesa, a odabir terapijske sheme ovisi o specifičnim obrascima hiperglikemije [107]. Najčešće se uvodi kombinacija bazalnog inzulina, kada su povišene vrijednosti glukoze natašte te brzodjelujućeg inzulina uz obroke kada je to indicirano. Doze inzulina mogu se definirati temeljem profila glikemije.

Oralnom farmakoterapijom može se postići veća suradljivost bolesnica i veća prihvatljivost u usporedbi s inzulinskom terapijom, uz bolju troškovnu učinkovitost [108]. Ipak, postoje određene dvojbe u pogledu njezine učinkovitosti i sigurnosti, osobito pri dugotrajnoj primjeni, zbog čega se inzulin u pravilu smatra farmakoterapijom prvog izbora, nakon što provedba relevantnih mjera i promjena životnog stila nisu polučile dobar rezultat.

1.8.4. Dobrobiti liječenja gestacijskog dijabetesa

Suvremeni pristup dijagnostici, liječenju i praćenju trudnica s gestacijskim dijabetesom povezani su s manjom učestalosti nepovoljnih ishoda trudnoće. Među prvim velikim randomiziranim kontroliranim studijama koje su pokazale dobrobiti liječenja GDM-a bila je ACHOIS studija (engl. *Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women*) objavljena 2005. godine [109]. Rezultati ove studije koja je uključila oko 1000 trudnica, pokazali su da je liječenje koje je uključivalo savjetovanje o prehrani, samopraćenje glikemije te, prema potrebi inzulinsku terapiju, uz postizanje ciljnih vrijednosti glikemije (3,5–5,5 mmol/L natašte, $\leq 5,5$ mmol/L preprandijalno, te $\leq 7,0$ mmol/L postprandijalno), dovelo do smanjenja rizika od zbirno analiziranih ozbiljnih perinatalnih komplikacija (perinatalni mortalitet, distocija ramena, pareza živčanih pleksusa i frakture kosti) sa 4 % na 1 %. Na smanjenje rizika utjecala je i češća indukcija poroda u ispitivanoj skupini. Prema rezultatima došlo je i do smanjenja učestalosti sekundarnih ishoda, poput makrosomije i poboljšanja maternalne kvalitete života.

Slični rezultati dobiveni su i u MFMU studiji (engl. *Maternal-Fetal Medicine Units Network*) objavljenoj 2009. godine, koja je također uključila oko 1000 trudnica. Premda u ispitivanoj skupini nije došlo do smanjenja rizika za zbirne komplikacije koje su uključivale perinatalni mortalitet, hipoglikemiju, hiperbilirubinemiju i porođajne ozljede, dokazano je da liječenje i blažih oblika gestacijskog dijabetesa dovodi do smanjenja rizika za druge unaprijed definirane nepovoljne ishode, među kojima su makrosomija, novorođenčad velika za gestacijsku dob, carski rez i preeklampsija [42].

Godine 2021. objavljena je meta-analiza *US Preventive Services Task Force (USPSTF)* koja je uključila više randomiziranih kontroliranih istraživanja vezanih za dijagnostiku i liječenje gestacijskog dijabetesa. Rezultati su pokazali da su trudnice u kojih je provedeno liječenje GDM-a, uz čestu samokontrolu glikemije i redovite kliničke kontrole, imale niži rizik od nepovoljnih perinatalnih ishoda [110].

1.9. Procjena učinkovitosti i troškova probira, nadzora i liječenja gestacijskog dijabetesa

Ekonomski istraživanja u zdravstvenoj skrbi postaju sve prisutnija, jer omogućuju objektivnu procjenu svih troškova povezanih s liječenjem bolesti, kao i usporedbu alternativnih metoda i pristupa koje nude različiti terapijski režimi [111]. Uloga farmakoekonomije kontinuirano raste zbog ograničenih financijskih resursa u zdravstvenom sustavu. Provedba farmakoekonomskih istraživanja povezanih s financijskim opterećenjem kod slučajeva gestacijskog dijabetesa suočena je s nizom poteškoća i izazova. Ti izazovi proizlaze iz prisutnosti komplikacija u trudnoći, nepredvidivosti ishoda trudnoće, te specifičnih razlika u organizaciji zdravstvenih sustava između zemalja s niskim i visokim dohotkom. Idealno bi s ekonomskog gledišta bilo usmjeriti resurse na ranu dijagnostiku i prevenciju razvoja šećerne bolesti tipa 2 nakon poroda, kao i na sprječavanje mogućih komplikacija u djece rođene od trudnica s GDM-om.

S obzirom na visoku prevalenciju gestacijskog dijabetesa, probir, dijagnostika i liječenje značajno su opterećenje za zdravstveni sustav. Ekonomska evaluacija strategija koje su idealne za globalnu primjenu i koje nude najbolju vrijednost za uloženi novac, u stvarnim uvjetima predstavljaju izazov zbog razloga koji postoje i s dijagnostikom, a to su etničke i sociodemografske razlike među svjetskim populacijama. Studije pokazuju da trudnice s dijabetesom trebaju gotovo dvostruko veće troškove zdravstvene skrbi u usporedbi s trudnicama bez dijabetesa [112]. Ovi izdaci predstavljaju mogući problem osobito za zemlje s ograničenim zdravstvenim proračunima i drugim javnozdravstvenim prioritetima. Osim probira i dijagnostike, procjene troškova odnose se i na sredstva potrebna za edukaciju pacijentica za promjenu životnog stila te optimizaciju glikemijske kontrole uz osiguravanje redovitog praćenja trudnice i fetusa [113]. Osim izravnih medicinskih troškova za dodatne dijagnostičke pretrage i skrb, u obzir treba uzeti i neizravne troškove zbog gubitka produktivnosti, psihičkog opterećenja i smanjenja kvalitete života zbog bolesti [114]. Ekonomske analize mogu se provesti za svaki od spomenutih aspekata, a podatci o specifičnim

procjenama troškova dijabetesa u trudnoći su ograničeni i uglavnom potječu iz zemalja s visokim dohotkom [115].

Kada je riječ o procjeni troškova za dijagnostiku, provedeno je više istraživanja s usporedbama troškova ovisno o korištenom dijagnostičkom testu, a rezultati općenito govore u prilog provođenja dijagnostike u odnosu na propuštanje dijagnosticiranja. Istraživanje koje je procjenjivalo troškovnu učinkovitost strategije za gestacijski dijabetes Australskog društva za dijabetes u trudnoći, pokazalo je da korištenjem iste dolazi do smanjenja troškova zdravstvene skrbi za trudnice u usporedbi sa scenarijem bez probira, te da bi bila troškovno učinkovita u usporedbi s prethodno korištenim dijagnostičkim kriterijima [116]. U jednoj studiji provedena je usporedba troškovne učinkovitosti korištenja britanskih NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) smjernica s važećim smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije [117]. Kriteriji formirani od strane NICE iz 2015. godine temeljeni su upravo na smanjenju prosječnih troškova za odabrane nepovoljne ishode primjenom zdravstveno–ekonomskog modeliranja. Iako je troškovna učinkovitost važna u svakom zdravstvenom sustavu, opterećenje uzrokovano psihološkim i fizičkim aspektom potencijalnih komplikacija također je značajno, te se ne može mjeriti isključivo ekonomskim pokazateljima. Dijagnostički kriteriji za gestacijski dijabetes trebali bi prvenstveno težiti identifikaciji trudnica s povećanim rizikom od komplikacija. Rezultati spomenute studije ne upućuju na to da su dijagnostičke granične vrijednosti za gestacijski dijabetes koje je usvojila Svjetska zdravstvena organizacija 2013. godine, troškovno učinkovite, već daju određenu prednost troškovnoj učinkovitosti dijagnostičkih kriterija koje je usvojio NICE. Prema ovoj analizi, univerzalni probir pokazuje slabiju isplativost i ne čini se troškovno učinkovit u odnosu na važeće smjernice NICE,–a koje preporučuju ciljano testiranje žena s visokim rizikom [118]. S druge strane, u regijama s većom prevalencijom dijabetesa ili prisutnim rizičnim čimbenicima, univerzalni probir može biti korisniji od probira temeljenog na visokom riziku [119]. Također ne manje bitno, u obzir treba uzeti i činjenicu da je ulaganje u kliničke intervencije za gestacijski dijabetes zapravo ulog za buduće zdravlje trudnice i djeteta. Dugoročno gledano, vrijednost intervencija zbog gestacijskog dijabetesa može višestruko nadmašiti njihove početne troškove [120]. Ova razmatranja pokazuju da postoji prostor za sveobuhvatnija ekonomska istraživanja koja bi se bavila cjelokupnim spektrom skrbi za trudnice s dijabetesom, uključujući probir, dijagnostiku, praćenje, liječenje i praćenje nakon poroda. To bi osobito bilo važno za sredine s ograničenim resursima i populacije s visokom prevalencijom bolesti [121].

Kako prevalencija nezaznih bolesti i njihovih zajedničkih rizičnih čimbenika među trudnicama nastavlja rasti, buduća istraživanja trebala bi se baviti dijabetesom u kontekstu multimorbiditeta među trudnicama, što vjernije odražava suvremenu kliničku praksu. Jednako tako, integrirani pristup koji razmatra isplativost više istodobnih intervencija od ključne je važnosti. Proširivanje baze dokaza omogućilo bi zdravstvenim sustavima provedbu isplativih, održivih i kontekstualno primjerenih intervencija s ciljem poboljšanja maternalnog i neonatalnog zdravlja [121].

1.10. Izazovi u probiru i dijagnostici gestacijskog dijabetesa

Koncept opravdanosti probira za neki poremećaj podrazumijeva da je taj poremećaj relativno čest u populaciji i jasno povezan s nepovoljnim ishodima. Test probira trebao bi biti jednostavan, visoko osjetljiv, siguran i troškovno prihvatljiv, a krajnji ishod trebao bi biti klinički i financijski povoljniji uz profilaksu ili rano liječenje. Gestacijski dijabetes zadovoljava navedene kriterije za provedbu probira, čest je u populaciji trudnica, a ako se ne prepozna i ne liječi, često rezultira karakterističnim komplikacijama, dok se perinatalni ishod znatno poboljšava ili uopće ne razlikuje u odnosu na skupinu normoglikemičnih trudnica, ako se pravodobno dijagnosticira i adekvatno regulira.

Kao što je prethodno spomenuto, postoje dva stručna pristupa dijagnostici GDM-a. Prvi podrazumijeva primarni probir i kasniju definitivnu dijagnostiku u izabranoj (rizičnoj) populaciji, a drugi primarnu dijagnostiku GDM-a bez prethodnog probira. Probiru se može pristupiti na način da se provodi univerzalno (neselektivno) ili selektivno na temelju rizičnih čimbenika. Otvoreno je pitanje o opravdanosti probira svih trudnica ili samo onih s rizičnim čimbenicima, s obzirom da selektivni probir može propustiti dio oboljelih, dok univerzalni pristup povećava troškove i broj potencijalno oboljelih.

Predloženi dijagnostički kriteriji SZO od 1999. godine, iako dobro prihvaćeni i korišteni u mnogim zemljama, imali su nekoliko ograničenja. Prvo se odnosi na činjenicu da dijagnostički kriteriji nisu utemeljeni na kliničkim studijama koje bi izravno povezivale razine glikemije s ishodima trudnoće. Nadalje, izražene hormonalne i metaboličke prilagodbe tijekom trudnoće rezultiraju specifičnim fiziološkim odgovorom gušterače, zbog čega ni granične vrijednosti glikemije, niti standardni protokol provođenja testa s mjerenjem glukoze natašte i nakon 120 minuta, nisu u potpunosti bili prilagođeni populaciji trudnica. Naime, u trudnoći se vršne postprandijalne vrijednosti glikemije često bilježe unutar 30 do 60 minuta nakon unosa glukoze

ili obroka, pri čemu mjerenje glikemije u 60. minuti bolje odražava prisutnost klinički potencijalno značajne hiperglikemije i posljedične fetalne hiperinzulinemije. U tom kontekstu, optimalan dijagnostički pristup za GDM trebao bi uključivati tri vremenski definirana mjerenja glikemije, pri čemu svaki dobiveni rezultat ima određenu dijagnostičku i posebno kliničku važnost [122].

Pouzdanе granične vrijednosti glikemije u dijagnostičkim kriterijima za gestacijski dijabetes trebale bi biti utemeljene na kontroliranim kliničkim studijama koje u obzir uzimaju perinatalni ishod. Evolucija dijagnostičkih kriterija za GDM odražava dugogodišnji izostanak konsenzusa te postupni pomak fokusa s procjene budućeg rizika od šećerne bolesti kod trudnice na rano prepoznavanje i smanjenje perinatalnog rizika. Prvo takvo istraživanje bila je velika međunarodna prospektivna opservacijska HAPO studija koja je imala za cilj definirati dijagnostičke kriterije za GDM u OGTT-u sa 75 g glukoze, provedenom između 24. i 32. tjedna trudnoće na temelju kliničkih ishoda kod više od 25 000 trudnica [15]. Za krajnje perinatalne ishode postavljeni su sljedeći parametri: porođajna masa novorođenčeta > 90. percentila za gestacijsku dob, primarni carski rez, neonatalna hipoglikemija i vrijednost C-peptida u pupkovini > 90. percentila kao primarni ishodi, te preeklampsija, prijevremeni porod, distocija ramena ili ozljeda pri porodu, neonatalna hiperbilirubinemija i potreba za intenzivnim liječenjem novorođenčeta kao sekundarni ishodi. Rezultati su pokazali kontinuiranu pozitivnu linearnu povezanost između sve tri izmjerene vrijednosti glikemije dobivenih OGTT-om (ispod vrijednosti dijagnostičkih za dijabetes izvan trudnoće) i rizika od definiranih perinatalnih ishoda. No, nije bila jasno određena granična glikemija iznad koje se značajno povećava učestalost maternalnih/opstetričkih i neonatalnih komplikacija.

Na temelju rezultata HAPO studije, što je bilo dodatno potkrijepljeno u dvije kliničke randomizirane studije, *Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women* (ACHOIS) [109] i *Maternal-Fetal Medicine Units Network* (MFMU) [42], koje su pokazale korist od liječenja hiperglikemije u trudnoći, IADPSG je revidirala dijagnostičke kriterije za GDM na temelju rizika za perinatalne komplikacije [16]. Konsenzusom IADPSG-a definirane su tri dijagnostičke vrijednosti glikemije tijekom dvosatnog OGTT-a sa 75 g glukoze, a na temelju prosječnih vrijednosti glukoze pri kojima je vjerojatnost primarnih nepovoljnih ishoda bila 1,75 puta veća nego pri prosječnoj glikemiji HAPO kohorte. Za dijagnozu GDM-a dovoljna je sada bila samo jedna povišena vrijednost glikemije u OGTT-u iznad granične, jer je svaka prema dobivenim rezultatima predstavljala sličan stupanj rizika.

Rezultat široke primjene IADPSG kriterija bilo je višestruko povećanje prevalencije GDM-a, ali i smanjenje stope hipertenzivnih poremećaja, operativnih dovršenja porođaja, prematuriteta, manji udio novorođenčadi visoke i niske porođajne mase, te hospitalizacije u jedinicu intenzivnog liječenja novorođenčadi (NICU, od engl. *neonatal intensive care unit*) [123]. Nakon objave preporuka, pojedini autori iz različitih zemalja istaknuli su potrebu za oprezom, navodeći potrebu da se prije uvođenja predloženih IADPSG kriterija provedu dodatna nacionalna i metodološki pažljivo provedena klinička istraživanja [124]. HAPO studija je, naime, uključivala različite populacije trudnica, a rezultati predstavljaju objedinjenu analizu, zbog čega bi pri uvođenju i primjeni IADPSG kriterija u pojedinim populacijama trebalo uzeti u obzir potencijalne genetičke i epidemiološke razlike. Nakon što su 2010. godine u našu kliničku praksu uvedeni IADPSG kriteriji [19], u skupini trudnica koje gravitiraju riječkoj regiji provedeno je istraživanje s ciljem utvrđivanja vrijednosti majčine glikemije povezanih s nepovoljnim ishodima trudnoće u visokorizičnoj populaciji. Istraživanje je bilo doprinos hipotezi prema kojoj dijagnostičke kriterije za GDM treba temeljiti na perinatalnim ishodima, a zaključno su predložene nešto izmijenjene dijagnostičke vrijednosti [125]. U ovom trenutku ne postoji dovoljna znanstvena podloga za uvođenje jedinstvenih dijagnostičkih kriterija koji bi se primjenjivali na globalnoj svjetskoj razini. S obzirom na izražene epidemiološke, genetičke, kulturalne i socioekonomske razlike i razlike u prehranbenim navikama među različitim svjetskim regijama i populacijama, ostaje otvoreno pitanje hoće li takav pristup biti u potpunosti ostvariv [126]. Osim toga, autori su u dosadašnjim kliničkim istraživanjima istaknuli da primjena jedinstvenog arbitrarnog omjera izgleda od 1,75 na različite perinatalne ishode pretpostavlja njihovu jednaku kliničku važnost, što nije nužno opravdano [127].

Nakon HAPO studije, mnoge svjetske organizacije objavile su preporuke za probir i dijagnostiku GDM-a, a sažeto su prikazane su Tablici 3. Preporuka od strane IADPSG i SZO 2013. je univerzalno testiranje svih trudnica između 24. i 28. tjedna trudnoće dvosatnim OGTT-om sa 75 g glukoze [16,17]. Ove preporuke prihvaćene su i od strane drugih stručnih organizacija, uključujući *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) [128], *European Board & College of Gynecology and Obstetrics* (EBCOG) [129], *Endocrine Society* [130], *American Diabetes Association* (ADA) [131], *Japan Diabetes Society* (JDS) [132] i Ministarstvo zdravstva Kine [133]. Univerzalni probir, ali prema svojim definiranim kriterijima, zadržale su neke institucije poput npr. *Canadian Diabetes Association* (CDA) [134]. Prema nekim od stručnih društava poput *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) preporuča se provođenje univerzalnog probira u dva koraka (engl. *two-*

step) na način da se najprije provodi probirni test opterećenja s 50 g glukoze (engl. *glucose challenge test*), a zatim, u slučaju pozitivnog probirnog testa, dijagnostički OGTT [135]. Neka stručna društva i organizacije ostale su dosljedne svojim ranijim preporukama i tzv. selektivnom probiru kojim obuhvaćaju trudnice s anamnestičkim i kliničkim rizičnim čimbenicima. U Velikoj Britaniji, NICE smjernice preporučuju dijagnostički OGTT sa 75 g glukoze između 24. i 28. tjedna trudnoće trudnicama s čimbenicima rizika za GDM, s vrijednostima glikemije višim od IADPSG kriterija [136]. Selektivni probir temeljen na čimbenicima rizika provodi se također u nekoliko drugih europskih zemalja, npr. u Francuskoj i Italiji, pri čemu se samo trudnicama koje ispunjavaju specifične kriterije visokog rizika preporučuje dijagnostički OGTT prema IADPSG dijagnostičkim vrijednostima [137,138]. Definirani čimbenici rizika ponešto se razlikuju među preporukama stručnih društava, ali najčešće uključuju hiperglikemiju u prethodnoj trudnoći, prethodno rađanje makrosomnog novorođenčeta, stariju reproduktivnu dob, hipertenziju, dislipidemiju ili kardiovaskularne bolesti, pripadnost određenim etničkim skupinama, pozitivnu obiteljsku anamnezu na dijabetes, povišen indeks tjelesne mase ili pretilost, pridružene bolesti povezane s inzulinskom rezistencijom, poput sindroma policističnih jajnika te primjenu lijekova kao što su kortikosteroidi i antipsihotici.

Selektivni pristup primjeren je posebno u uvjetima financijski ograničenih mogućnosti i dostupnosti medicinskim uslugama. Iako idealna globalno primjenjiva strategija probira za GDM zasad ne postoji, dostupni znanstveni dokazi u većini studija upućuju na prednost probira cjelokupne populacije trudnica, odnosno univerzalnog probira. Također, u brojnim preporukama ističe se prednost dijagnostičkog pristupa u jednom koraku (od engl. „*single-step*“), prvenstveno radi racionalizacije broja posjeta zdravstvenim ustanovama i smanjene potrebe za ponovljenim vađenjima krvi [122].

Premda se pomalo fokus počinje pomicati prema prvom tromjesečju trudnoće, postoji gotovo potpuno suglasje za univerzalni probir asimptomatskih trudnica u razdoblju između 24. i 28. tjedna trudnoće, čime se u slučaju postojanja poremećaja omogućuje njegovo pravodobno otkrivanje, liječenje i sprječavanje mogućih komplikacija. Ovakvim se pristupom otkriva približno 2 % više slučajeva gestacijskog dijabetesa u usporedbi sa selektivnim probirom. Nešto veći troškovi njegove provedbe opravdani su, budući da regulacija glikemije smanjuje komplikacije u trudnoći, te potiče usvajanje zdravih životnih navika koje mogu umanjiti rizik od razvoja šećerne bolesti u kasnijoj životnoj dobi [139].

Tablica 3. Smjernice za probir i dijagnozu GDM-a nekih od stručnih društava i zdravstvenih organizacija

	Metoda probira	Unos glukoze	Glikemija 0',mmol/L	Glikemija 60',mmol/L	Glikemija 120',mmol/L	Glikemija 180',mmol/L
NDDG (1979) [140]		100 g	5,8	10,6	9,2	8,0
Carpenter i Coustan (1982) [141]		100 g	5,3	10,0	8,6	7,8
SZO (1980) [12]	Univerzalni	75 g	≥ 7,8	-	> 11,0	-
SZO (1999) [14]	Univerzalni	75 g	≥7,0	-	≥7,8	-
IADPSG (2010) [16]	Univerzalni	75 g	≥5,1	≥10,0	≥8,5	-
SZO (2013) [17]	Univerzalni	75 g	5,1-6,9	≥10,0	8,5-11,0	-
ADA (2018) [131]	Univerzalni	75 g	≥5,1	≥10,0	≥8,5	-
CDA (2013) [134]	Univerzalni, 50g-GCT	75 g	≥5,3	≥10,6	≥9,0	-
FIGO (2015) [128]	Univerzalni	75 g	≥5,1	≥10,0	≥8,5	-
ACOG (2018) [135]	Univerzalni, 50g-GCT	100 g	≥5,3	≥10,0	≥8,6	≥7,8
UK NICE (2015) [136]	Selektivni, 50g-GCT	75 g	≥5,6	-	≥7,8	-
Tomić i sur. [125]	Univerzalni	75 g	-	≥7,9	≥7,5	-

Legenda: NDDG – *National Diabetes Data Group*, SZO – Svjetska zdravstvena organizacija, IADPSG – International Association for Diabetes and Pregnancy Study Groups, ADA – American Diabetes Association, CDA – Canadian Diabetes Association, FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics, ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists, NICE - National Institute for Health and Care Excellence, GCT – probirni test opterećenja glukozom (engl. glucose challenge test)

Za daljnje unaprjeđenje strategija probira i dijagnostike gestacijskog dijabetesa potrebna su dodatna standardizirana, randomizirana istraživanja temeljena na kliničkim ishodima trudnoće, koja bi mogla dovesti do razvoja novog konceptualnog pristupa u „borbi“ protiv ovog aktualnog perinatološkog i javnozdravstvenog problema [142,143]. Ostaje i otvoreno pitanje optimalne metode za dijagnostiku GDM-a. Budući da GDM u pravilu ima obilježja postprandijalnog poremećaja metabolizma glukoze, za postavljanje dijagnoze najčešće je potreban neki oblik oralnog testa opterećenja glukozom. Zato ne čudi da usprkos postojanju različitih dijagnostičkih kriterija u svijetu, ovisno o stručnim društvima i nacionalnim smjernicama, postoji profesionalno suglasje da poremećaj metabolizma glukoze u trudnoći treba pravodobno potvrditi ili isključiti.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Temeljni cilj istraživanja je evaluirati i pokušati identificirati optimalne dijagnostičke kriterije za gestacijski dijabetes za našu regiju, odnosno populaciju trudnica koja gravitira tercijarnom perinatološkom centru u Rijeci. U tom kontekstu razmatrani su postojeći dijagnostički kriteriji koji su predloženi od strane relevantnih stručnih društava i organizacija i široko prihvaćeni u kliničkoj praksi, uz mogućnost definiranja prilagođenih kriterija utemeljenih na rezultatima provedenog istraživanja.

Primjenom odgovarajućih statističkih metoda planirana je analiza i usporedba podataka o rezultatima učinjenog OGTT-a između 24. i 28. tjedna trudnoće, tijekom trudnoće te perinatalnim ishodima. Na temelju dobivenih rezultata nastojat će se utvrditi u kojoj mjeri pojedini dijagnostički kriteriji odražavaju pojavnost komplikacija tijekom trudnoće i porođaja. Na temelju prikupljenih podataka planira se izvesti znanstveno utemeljene zaključke, polazeći od hipoteze da važeći dijagnostički kriteriji zahtijevaju prethodnu procjenu dijagnostičke pouzdanosti u otkrivanju hiperglikemijom povezanih komplikacija prije njihove rutinske primjene u lokalnoj populaciji trudnica. Kao sekundarni cilj istraživanja predviđa se utvrditi koja od triju izmjerenih vrijednosti glikemije ili njihovih kombinacija tijekom OGTT-a, u slučaju da je povišena, najviše doprinosi ukupnoj pojavnosti gestacijskog dijabetesa, odnosno u kojoj je skupini zabilježena najveća učestalost specifičnih nepovoljnih perinatalnih ishoda.

3. ISPITANICE I METODE

3.1. Populacija i dizajn studije

U ovoj retrospektivnoj studiji prikupljeni su podatci o tijeku i ishodu trudnoća u skupini trudnica koje su rodile u Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničkog bolničkog centra Rijeka u razdoblju od 2014. do 2018. godine, kod kojih je prethodno tijekom trudnoće učinjen oralni test tolerancije glukoze, a koje nisu prethodno imale postavljenu dijagnozu dijabetesa tipa 1 i 2.

Dijagnostički OGTT je proveden u laboratorijima Kliničkog bolničkog centra Rijeka i Doma zdravlja Primorsko-goranske županije u skladu sa standardnim laboratorijskim protokolima između 24. i 28. tjedna trudnoće, pri čemu su razine glukoze mjerene natašte, 60 i 120 minuta nakon opterećenja sa 75 g glukoze. Za točnost rezultata iznimno je važna suradnja trudnice, pa su prije izvedbe testa trudnice dobile upute kojih se trebalo pridržavati. Tri dana prije izvedbe OGTT-a trebalo je konzumirati uobičajene obroke hrane, bez promjene u količini i vrsti hrane i pića, 24 sata prije testa bila je zabranjena jača fizička aktivnost, a večer uoči testa, od 20 sata pa nadalje, unos hrane i pića, osim obične vode. Ujutro, na sam dan izvedbe testa, osim obične vode, zabranila se i dalje konzumacija hrane i pića, te konzumacija duhanskih proizvoda. U laboratorij se trebalo javiti natašte, rano ujutro, kad je uzet prvi uzorak krvi. Čašu otopljene glukoze u vodi trebalo je piti polako, u malim gutljajima. Tijekom izvedbe testa zabranila se fizička aktivnost, konzumacija bilo kakve hrane i pića, te pušenje, a važila je preporuka za sjedenje u čekaonici laboratorija. Na drugo i treće vađenje uzoraka krvi trebalo se javiti u laboratorij točno 60 minuta i 120 minuta nakon što se popila otopina glukoze. Tek nakon izvađenog trećeg uzorka krvi (nakon 120 minuta) moglo se nastaviti s uobičajenom konzumacijom hrane i pića.

Dijagnoza gestacijskog dijabetesa temeljila se na kriterijima IADPSG-a, a trudnice kod kojih je postavljena dijagnoza dobile su preporuke vezane za promjenu prehrane i životnog stila.

Iz medicinske dokumentacije prikupljeni su podatci o demografskim karakteristikama trudnica, uključujući životnu dob, broj prethodnih poroda, tjelesnu masu i visinu prije trudnoće, prirast tjelesne mase u trudnoći, korištenje duhanskih proizvoda, kao i obiteljsku anamnezu za dijabetes tipa 2. Indeks tjelesne mase prije trudnoće izračunat je i klasificiran prema međunarodnoj klasifikaciji SZO-a kako slijedi: pothranjenost ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$), normalna tjelesna masa ($18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$), prekomjerna tjelesna masa ($25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$) i pretilost ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) [144]. Prirast tjelesne mase u trudnoći klasificiran je prema preporukama Instituta za medicinu

iz 2009. godine o preporučenom ukupnom prirastu tjelesne mase tijekom trudnoće u svakoj skupini ITM-a [102].

Osim demografskih podataka, iz medicinske dokumentacije prikupljeni su i podatci o pojavi komplikacija u trudnoći koje su prethodno, na temelju dostupnih podataka iz literature, definirane kao one koje se mogu etiopatogenetski povezati s gestacijskim dijabetesom. Analizirani su slučajevi hipertenzije u trudnoći, definirane vrijednostima arterijskog tlaka $\geq 140/90$ mmHg, s ili bez prisutne proteinurije [145]. Također su evidentirani slučajevi polihidramnija, dijagnosticirani ultrazvučnim pregledom ili kliničkom procjenom tijekom poroda [146]. U ishode trudnoće uključena je makrosomija, definirana kao porođajna masa veća od 4000 g [147]. Novorođenčad s porođajnom masom iznad 90. percentila svrstana su u skupinu velike za gestacijsku dob (LGA, od engl. *large-for-gestational age*), dok je novorođenčad s porođajnom masom ispod 5. i 10. percentila klasificirana kao mala za gestacijsku dob (SGA, od engl. *small-for-gestational age*) u odnosu na referentne vrijednosti za našu populaciju [148]. Analizirani su i porodi dovršeni carskim rezom zbog cefalopelvične disproporcije [149], pojava neonatalne hiperbilirubinemije (uz isključenje slučajeva Rh-izoinimizacije) i hipoglikemije, definirane razinama glukoze u plazmi $< 2,2$ mmol/L (uz isključenje slučajeva intrauterinog zastoja u rastu ploda), kao i potreba za liječenjem novorođenčadi u jedinici intenzivnog liječenja u trajanju duljem od 24 sata.

Iz studije su isključene trudnice s prethodno dijagnosticiranim dijabetesom tipa 1 ili tipa 2, slučajevi s nepotpunim demografskim podacima i podacima o komplikacijama u trudnoći ili porodu, kao i trudnice s višeplođnim trudnoćama.

3.2. Pregled uključenih varijabli

Glavna varijabla izloženosti bio je GDM, a na isti dijagnostički OGTT primijenjeni su različiti dijagnostički kriteriji. Za postizanje zadanih ciljeva istraživanja ispitanice su raspoređene u sljedeće, djelomično preklapajuće dijagnostičke skupine:

- GDM dijagnosticiran i liječen prema kriterijima IADPSG-a (glikemija natašte $\geq 5,1$ mmol/L i/ili jednosatna glikemija $\geq 10,0$ mmol/L i/ili dvosatna glikemija $\geq 8,5$ mmol/L) [16].
- Dijabetes u trudnoći retrogradno dijagnosticiran prema kriterijima SZO iz 2006. godine (glikemija natašte $\geq 7,0$ mmol/L i/ili dvosatna glikemija $\geq 11,1$ mmol/L) [17].

- GDM retrogradno dijagnosticiran prema kriterijima CDA (glikemija natašte $\geq 5,3$ mmol/L i/ili jednosatna glikemija $\geq 10,6$ mmol/L i/ili dvosatna glikemija $\geq 9,0$ mmol/L) [134].
- GDM retrogradno dijagnosticiran prema kriterijima Tomić i sur., temeljenima na istraživanju naše populacije (jednosatna glukoza $\geq 7,9$ mmol/L i dvosatna glukoza $\geq 7,5$ mmol/L) [125].

Učestalost svake od specifičnih komplikacija u trudnoći analizirana je pojedinačno, a zatim i zbirno. U zbirnu analizu uključene su komplikacije pri čemu se kod ispitanica morala javiti barem jedna ili više njih: hipertenzivni poremećaji u trudnoći, polihidramniji, porod carskim rezom zbog cefalopelvične disproporcije, rađanje novorođenčeta velikog za gestacijsku dob, rađanje novorođenčeta malog za gestacijsku dob, neonatalna hipoglikemija, neonatalna hiperbilirubinemija i potreba za hospitalizacijom u jedinicu intenzivnog liječenja novorođenčadi.

Ispitanice su dodatno razvrstane u skupine ovisno o tome je li dijagnoza gestacijskog dijabetesa prema IADPSG kriterijima postavljena isključivo na temelju pojedinačne povišene vrijednosti glikemije natašte, povišene jednosatne ili dvosatne vrijednosti ili njihovih kombinacija.

3.3. Statistička analiza

Kategorički podatci su prikazani kao frekvencije (n) i relativne frekvencije (%) i testirani su χ^2 testom. Kvantitativni podatci su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon (25.–75. percentili). Normalnost raspodjele podataka testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom.

Multivarijatna analiza prediktora makrosomije i carskog reza učinjena je pomoću logističke regresijske analize, pri čemu je makrosomija stratificirana na 4000 g. Za sve regresijske analize korištena je Enter metoda kojom se evaluiraju sve uključene nezavisne varijable odjednom. Kolinearnost je testirana putem izračuna VIF-a (engl. *Variance inflation factor*).

Za izračun graničnih (engl. *cut-off*) vrijednosti OGTT-a korištena je ROC (engl. *Receiver Operating Characteristic*) analiza.

Razina statističke značajnosti postavljena je na $p < 0,05$, a svi omjeri izgleda (engl. *odds ratios*) i intervali pouzdanosti dati su na ovoj razini.

Za statističku analizu korišteni su programi MedCalc Statistical Software verzija 16.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgija; <https://www.medcalc.org>; 2016) i Jamovi (verzija 2.6, Sydney, Australija; <https://www.jamovi.org>).

3.4. Etički aspekti istraživanja

Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom i odobreno je od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci (broj protokola 007–0822–01/77, URBr 2170–24–04–3/1–22–3, 29. studenoga 2022.), Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Rijeka (broj protokola 003–05/20–1/24; URBr 2170–29–02/1–20–2, 25. veljače 2020.) i Etičkog povjerenstva Doma zdravlja Primorsko–goranske županije (broj protokola 01–7/3–2–20, 10. studenoga 2020.). Svi postupci bili su u skladu s bioetičkim standardima, uz osiguranu privatnost ispitanica i povjerljivost njihovih podataka. Istraživanje je poštivalo četiri temeljna bioetička načela i njihove izvedenice, u skladu s relevantnim regulatornim dokumentima. Na ispitanicama nisu provedene nikakve intervencije u svezi s istraživanjem, jer je istraživanje provedeno retrospektivno.

4. REZULTATI

4.1. Opis uzorka

U istraživanje su uključene 2183 trudnice čije su osnovne demografske i kliničke značajke o životnoj dobi, tjelesnoj masi prije trudnoće i korištenju cigareta prikazane u Tablici 4. Medijan dobi ispitanica iznosio je 31 godinu (25.–75. percentil: 28–34), a medijana vrijednost indeksa tjelesne mase prije trudnoće 22,7 kg/m² (25.–75. percentil: 20,8–25,6). Najveći udio trudnica imao je normalan ITM ($n = 1447$, 66,3 %), dok je povišen ITM zabilježen u 20,6 % ispitanica ($n = 449$). Manji udio pacijentica pripadao je kategoriji pretilih ($n = 191$, 8,7 %) ili pothranjenih ($n = 96$; 4,4 %). Konzumiranje duhanskih proizvoda tijekom trudnoće navelo je 14,9 % trudnica, odnosno približno svaka sedma ispitanica ($n = 326$).

Tablica 4. Životna dob, indeks tjelesne mase i pušenje u skupini ispitanica ($n = 2183$)

	C (25.–75.)	<i>n</i> (%)
Životna dob	31 (28–34)	
ITM prije trudnoće (kg/m ²)	22,7 (20,8–25,6)	
Pothranjenost, ITM < 18,5 kg/m ²		96 (4,4)
Normalni ITM 18,5–24,9 kg/m ²		1447 (66,3)
Prekomjerni ITM 25–29,9 kg/m ²		449 (20,6)
Pretilost, ITM ≥ 30,0 kg/m ²		191 (8,7)
Pušačice		326 (14,9)

Legenda: C (25.–75.) – medijan (25.–75. percentil), *n* – frekvencija, % – relativna frekvencija, ITM – indeks tjelesne mase

Rezultati OGTT-a s vrijednostima glikemije prikazani su u Tablici 5. Medijane vrijednosti glukoze u plazmi za cijelu ispitivanu populaciju iznosile su: natašte 4,7 mmol/L (medijan, 25.–75. percentil: 4,4–5,0), nakon 1 sat 7,1 mmol/L (medijan, 25.–75. percentil: 5,9–8,5) i nakon 2 sata 5,7 (medijan, 25.–75. percentil: 4,8–6,7).

Tablica 5. Rezultati oralnog testa opterećenja glukozom (OGTT) u skupini ispitanica ($n = 2183$)

Izmjerena razina glukoze u plazmi	C (25.–75.)
Natašte, mmol/L	4,7 (4,4–5,0)
Nakon 60 min, mmol/L	7,1 (5,9–8,5)
Nakon 120 min, mmol/L	5,7 (4,8–6,7)

Legenda: C (25.–75.) – medijan (25.–75. percentil)

Raspodjela ispitanica prema ispitivanim dijagnostičkim kriterijima za GDM prikazana je u Tablici 6. Najveći broj trudnica s dijagnosticiranim GDM-om nađen je primjenom IADPSG kriterija, njih 408 (18,7 %), a najmanji uporabom kriterija SZO 2006, tek njih 15 (0,7 %).

Tablica 6. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri ispitivana dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes

	IADPSG		SZO 2006		CDA		Tomić i sur.	
	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM
<i>n</i>	408	1775	15	2168	237	1946	183	2000
(%)	(18,7)	(81,3)	(0,7)	(99,3)	(10,9)	(89,1)	(8,4)	(91,6)

Legenda: IADPSG – *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*, SZO – Svjetska zdravstvena organizacija, CDA – *Canadian Diabetes Association*, GDM – gestacijski dijabetes

Podatci o novorođenčadi su prikazani u Tablici 7. Medijan gestacijske dobi pri porodu iznosio je 40 tjedana, pri čemu je interkvartilni raspon bio između 39 i 40 tjedana. Medijan porodne mase muške novorođenčadi bio je 3590 grama, s interkvartilnim rasponom između 3260 i 3920 grama. Kod novorođenčadi ženskog spola medijan porodne mase iznosio je 3440 grama, s interkvartilnim rasponom od 3150 do 3720 grama. Od ukupnog broja novorođenčadi, 11,3 % bilo je veliko za gestacijsku dob. Malo za gestacijsku dob bilo je 4,8 % novorođenčadi ako se granica porodne mase postavila na 5. percentil, a 9,7 % ako se u obzir uzeo 10. percentil. Prijevremeni porod zabilježen je u 4,2 % slučajeva. Kod ukupno 791 trudnice od njih 2183 (36,2 %) razvila se jedna ili više komplikacija u trudnoći. Porodi su u 13,1 % trudnica dovršeni carskim rezom.

Tablica 7. Karakteristike novorođenčadi u ispitivanoj skupini trudnica ($n = 2183$)

	C (25.–75.)	n (%)
Gestacijska dob pri porodu (tjedni)	40,0 (39,0–40,0)	
Porodna masa (g)		
<i>Muška novorođenčad</i>	3590 (3260–3920)	
<i>Ženska novorođenčad</i>	3440 (3150–3720)	
LGA, 90. percentil		245 (11,2)
SGA, 5. percentil		104 (4,8)
SGA, 10. percentil		211 (9,7)
Prijevreteni porod		92 (4,2)
Preeklampsija		8 (0,004)
Komplikacije		791 (36,2)
Carski rez		286 (13,1)

Legenda: C (25.–75.) – medijan (25.–75. percentil), n – frekvencija, % – relativna frekvencija, LGA – novorođenče veliko za gestacijsku dob (engl. *large-for-gestational age*), SGA – novorođenče malo za gestacijsku dob (engl. *small-for-gestational age*)

4.2. Raspodjela ispitanica s obzirom na ispitivane dijagnostičke kriterije za gestacijski dijabetes i njihove karakteristike

U Tablici 8. prikazana je raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i njihovu životnu dob. Trudnice s dijagnozom gestacijskog dijabetesa bile su prosječno starije od onih bez te dijagnoze, bez obzira na primijenjene kriterije s napomenom da rezultate statističke analize u skupini s dijagnostičkim kriterijima SZO treba uzeti s ograntom zbog malog broja slučajeva s GDM-om.

Raspodjela ispitanica prema paritetu i četirima ispitivanim dijagnostičkim kriterijima za gestacijski dijabetes prikazana je u Tablici 9. Prema kriterijima IADPSG-a ($p = 0,028$) i CDA ($p = 0,003$) utvrđene su statistički značajne razlike, pri čemu su prvoroćkinje bile češće zastupljene u skupini bez GDM-a (57 % u obje navedene skupine) nego u skupini s GDM-om (51 % prema IADPSG-u i 47 % prema CDA-u). Nasuprot tomu, prema dijagnostičkim kriterijima Tomić i sur. nije utvrđena statistički značajna razlika između trudnica s i bez GDM-a u odnosu na njihov paritet ($p = 0,434$).

Tablica 8. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri ispitivana dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i usporedba prema životnoj dobi ($n = 2183$)

	IADPSG		SZO 2006		CDA		Tomić i sur.	
	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM
n	408	1775	15	2168	237	1946	183	2000
(%)	(18,7)	(81,3)	(0,7)	(99,3)	(10,9)	(89,1)	(8,4)	(91,6)
Životna dob, C (25.–75.)	32,0 (29–35,5)	31,0 (28–34,0)	36,0 (32,3–38,5)	31,0 (28–34)	33,0 (29–36)	31,0 (28–34)	33,0 (30,3–36)	31,0 (28–34)
p	<0,001		0,002		<0,001		<0,001	

Legenda: IADPSG – *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*, SZO – Svjetska zdravstvena organizacija, CDA – *Canadian Diabetes Association*, GDM – gestacijski dijabetes, n – frekvencija, % – relativna frekvencija, C – medijan, 25.–75. – 25.–75. percentil, p – statistička značajnost

Tablica 9. Raspodjela ispitanica prema četiri ispitivana dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i usporedba s obzirom na paritet ($n = 2183$)

	IADPSG		SZO 2006		CDA		Tomić i sur.	
	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM
n	408	1775	15	2168	237	1946	183	2000
(%)	(18,7)	(81,3)	(0,7)	(99,3)	(10,9)	(89,1)	(8,4)	(91,6)
Prvorotkinje n (%)	207 (51)	1008 (57)	6 (40)	1209 (56)	112 (47)	1103 (57)	97 (53)	1118 (56)
Višerotkinje n (%)	201 (49)	767 (43)	9 (60)	959 (44)	125 (53)	843 (43)	86 (47)	882 (44)
p	0,028		*		0,003		0,434	

Legenda: IADPSG – *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*, SZO – Svjetska zdravstvena organizacija, CDA – *Canadian Diabetes Association*, GDM – gestacijski dijabetes, n – frekvencija, % – relativna frekvencija, p – statistička značajnost, * – test nije učinjen zbog malog broja uzoraka

U Tablici 10. prikazana je raspodjela ispitanica prema četirima ispitivanim dijagnostičkim kriterijima za gestacijski dijabetes i obiteljskoj anamnezi na dijabetes tipa 2. Prema svim analiziranim kriterijima utvrđene su statistički značajne razlike, pri čemu su trudnice s

pozitivnom obiteljskom anamnezom na dijabetes tipa 2 bile češće zastupljene u skupini s GDM-om (29,7–34,6 %) nego u skupini bez GDM-a (14,1–15,7 %).

Tablica 10. Raspodjela ispitanica prema ispitivanim dijagnostičkim kriterijima za gestacijski dijabetes i usporedba s obzirom na pozitivnu obiteljsku anamnezu na dijabetes tipa 2 ($n = 371$)

	IADPSG		SZO 2006		CDA		Tomić i sur.	
	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM
n	408	1775	15	2168	237	1946	183	2000
(%)	(18,7)	(81,3)	(0,7)	(99,3)	(10,9)	(89,1)	(8,4)	(91,6)
Pozitivna obiteljska anamneza na dijabetes tipa 2	121	250	9	362	82	289	58	313
n (%)	(29,7)	(14,1)	(60)	(16,7)	(34,6)	(14,9)	(31,7)	(15,7)
p	<0,001		*		<0,001		<0,001	

Legenda: IADPSG – *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*, SZO – Svjetska zdravstvena organizacija, CDA – *Canadian Diabetes Association*, GDM – gestacijski dijabetes, n – frekvencija, % – relativna frekvencija, p – statistička značajnost, * – test nije učinjen zbog malog broja uzoraka

Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri ispitivana dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i njihov indeks tjelesne mase prije trudnoće prikazana je u Tablici 11. Trudnice s dijagnosticiranim gestacijskim dijabetesom imale su statistički značajno viši ITM prije trudnoće (medijani od 24,5–31,5, svi $p < 0,001$) u usporedbi s trudnicama koje nemaju GDM (medijani od 22,3–22,6). Kada se ispitanice podijele u skupine prema razredima indeksa tjelesne mase, također su nađene prema svim analiziranim kriterijima statistički značajne razlike. U skupinama trudnica normalnog indeksa tjelesne mase i kod onih pothranjenih bio je značajno veći udio trudnica bez gestacijskog dijabetesa, dok je u skupinama trudnica s prekomjernom tjelesnom masom i u pretilih odnos bio obrnut, jer je značajno više trudnica bilo u skupini s GDM-om.

Tablica 11. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri ispitivana dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i njihov ITM prije trudnoće ($n = 2183$)

	IADPSG		SZO 2006		CDA		Tomić i sur.	
	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM
n	408	1775	15	2168	237	1946	183	2000
(%)	(18,7)	(81,3)	(0,7)	(99,3)	(10,9)	(89,1)	(8,4)	(91,6)
ITM, C (25.–75.)	24,8 (22,1–28,8)	22,3 (20,5–25,0)	31,5 (27,1–32,9)	22,6 (20,7–25,5)	25,1 (22,6–29,1)	22,3 (20,5–25,0)	24,5 (21,9–28,2)	22,5 (20,7–25,3)
Pothranjenost, n (%)	12 (2,9)	84 (4,7)	0 (0,0)	96 (4,4)	2 (0,8)	94 (4,8)	3 (1,6)	93 (4,6)
Normalni ITM, n (%)	204 (50,0)	1243 (70,0)	3 (20,0)	1444 (66,7)	115 (48,5)	1332 (68,5)	97 (53,0)	1350 (67,5)
Prekomjerni ITM, n (%)	110 (27,0)	339 (19,1)	4 (26,7)	445 (20,5)	68 (28,7)	381 (19,6)	44 (24,0)	405 (20,3)
Pretilost, n (%)	82 (20,1)	109 (6,1)	8 (53,3)	183 (8,4)	52 (21,9)	139 (7,1)	39 (21,3)	152 (7,6)
p	<0,001		*		<0,001		<0,001	

Legenda: IADPSG – *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*, SZO – Svjetska zdravstvena organizacija, CDA – *Canadian Diabetes Association*, GDM – gestacijski dijabetes, n – frekvencija, % – relativna frekvencija, ITM – indeks tjelesne mase, C (25.–75.) – medijan (25.–75. percentil), p – statistička značajnost, * – test nije učinjen zbog malog broja uzoraka

U Tablici 12. prikazana je raspodjela ispitanica s obzirom na četiri ispitivana dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i prirast tjelesne mase u trudnoći. Rezultati za tri kategorije GPTM u odnosu na skupine pacijentica s i bez GDM-a nisu pokazali konzistentne rezultate u analizi. Statistički značajne razlike nađene su samo prema dijagnostičkim kriterijima Tomić i sur., gdje su niski i normalni GPTM bili znakovito češći u trudnica s GDM-om u odnosu na one bez GDM-a. Suprotno ovim rezultatima, u skupini trudnica bez GDM-a zabilježen je znakovito češći prekomjerni GPTM nego u onih s GDM-om.

Raspodjela trudnica obzirom na četiri ispitivana dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i anamnezu konzumacije duhanskih proizvoda prikazana je u Tablici 13. Nisu nađene statistički značajne razlike u učestalosti pušenja u skupinama pacijentica s i bez gestacijskog dijabetesa, bez obzira na korištene kriterije za dijagnozu.

Tablica 12. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i prirast mase u trudnoći ($n = 2183$)

	IADPSG		SZO 2006		CDA		Tomić i sur.	
	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM
n	408	1775	15	2168	237	1946	183	2000
(%)	(18,7)	(81,3)	(0,7)	(99,3)	(10,9)	(89,1)	(8,4)	(91,6)
Niski GPTM								
$n = 339$	70	269	4	335	44	295	44	295
n (%)	(17,2)	(15,2)	(26,7)	(15,5)	(18,6)	(15,2)	(24,0)	(14,8)
Normalan GPTM								
$n = 644$	109	535	4	640	65	579	67	577
n (%)	(26,7)	(30,1)	(26,7)	(29,5)	(27,4)	(29,8)	(36,6)	(28,9)
Prekomjerni GPTM								
$n = 1200$	229	971	7	1193	128	1072	72	1128
n (%)	(56,1)	(54,7)	(46,7)	(55,0)	(54,0)	(55,1)	(39,3)	(56,4)
p	svi $p > 0,05$		*		svi $p > 0,05$		svi $p < 0,05$	

Legenda: IADPSG – *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*, SZO – Svjetska zdravstvena organizacija, CDA – *Canadian Diabetes Association*, GDM – gestacijski dijabetes, n – frekvencija, % – relativna frekvencija, GPTM – gestacijski prirast tjelesne mase, p – statistička značajnost, * – test nije učinjen zbog malog broja uzoraka

Tablica 13. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i konzumaciju duhanskih proizvoda ($n = 326$)

	IADPSG		SZO 2006		CDA		Tomić i sur.	
	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM
n	408	1775	15	2168	237	1946	183	2000
(%)	(18,7)	(81,3)	(0,7)	(99,3)	(10,9)	(89,1)	(8,4)	(91,6)
Konzumacija duhana, n (%)	58 (14)	268 (15)	2 (13)	324 (15)	37 (16)	289 (15)	23 (13)	303 (15)
p	0,608		*		0,685		0,466	

Legenda: IADPSG – *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*, SZO – Svjetska zdravstvena organizacija, CDA – *Canadian Diabetes Association*, GDM- gestacijski dijabetes, n – frekvencija, % – relativna frekvencija, p – statistička značajnost, * – test nije učinjen zbog malog broja uzoraka.

Raspodjela trudnica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za GDM i izmjerene vrijednosti glikemije u OGTT-u prikazana je u Tablici 14. Trudnice s gestacijskim dijabetesom, bez obzira

na primijenjeni dijagnostički kriterij (IADPSG, SZO, CDA ili Tomić i sur.), imale su značajno više medijane vrijednosti glikemije u OGTT-u u 0., 60. i 120. minuti u odnosu na trudnice bez GDM-a (svi $p < 0,05$).

Tablica 14. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i rezultati oralnog testa opterećenja glukozom ($n = 2183$)

	IADPSG		SZO 2006		CDA		Tomić i sur.	
	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM
<i>n</i>	408	1775	15	2168	237	1946	183	2000
(%)	(18,7)	(81,3)	(0,7)	(99,3)	(10,9)	(89,1)	(8,4)	(91,6)
OGTT 0	5,2	4,6	5,9	4,6	5,4	4,6	5,0	4,6
C (25.–75.)	(5,1–5,4)	(4,4–4,8)	(5,5–7,7)	(4,4–5,0)	(5,1–5,6)	(4,4–4,8)	(4,6–5,4)	(4,4–4,9)
<i>p</i>	<0,001		*		<0,001		<0,001	
OGTT 60	9,1	6,6	11,9	7,0	10,2	6,8	10,1	6,8
C (25.–75.)	(7,3–10,6)	(5,5–7,8)	(11,4–12,9)	(5,9–8,4)	(8,3–11,2)	(5,7–8,1)	(8,9–11,2)	(5,7–8,0)
<i>p</i>	<0,001		*		<0,001		<0,001	
OGTT 120	6,7	5,4	11,5	5,7	7,3	5,5	8,4	5,5
C (25.–75.)	(5,6–8,4)	(4,6–6,3)	(11,1–12,4)	(4,8–6,7)	(5,0–9,1)	(4,7–6,4)	(7,9–9,5)	(4,7–6,3)
<i>p</i>	<0,001		*		<0,001		<0,001	

Legenda: IADPSG – *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*, SZO – Svjetska zdravstvena organizacija, CDA – *Canadian Diabetes Association*, GDM – gestacijski dijabetes, *n* – frekvencija, % – relativna frekvencija, OGTT 0 – glikemija natašte, OGTT 60 – glikemija nakon 60 min na oralnom testu opterećenja glukozom, OGTT 120 – glikemija nakon 120 min na oralnom testu opterećenja glukozom, C (25.–75.) – medijan (25.–75. percentil), *p* – statistička značajnost, * – test nije učinjen zbog malog broja uzoraka

4.3. Raspodjela ispitanica s obzirom na ispitivane dijagnostičke kriterije za gestacijski dijabetes i maternalne/opstetričke komplikacije

Kao maternalne i opstetričke komplikacije u trudnoći analizirani su hipertenzivni poremećaji u trudnoći, polihidramnij, ukupna stopa carskog reza i cefalopelvična diproporcija kao indikacija za carski rez.

Podatci o raspodjeli trudnica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i pojavu hipertenzivnih poremećaja u trudnoći prikazani su u Tablici 15. U sva tri kriterija u kojima je proveden test statističke značajnosti (IADPSG, CDA i Tomić i sur.), trudnice s

dijagnosticiranim GDM-om su imale statistički značajno veći udio hipertenzivnih poremećaja (9,8–13,5%) u odnosu na trudnice bez GDM-a (2,9–3,5%), svi $p < 0,001$.

Tablica 15. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i pojavu hipertenzivnih poremećaja u trudnoći ($n = 92$)

	IADPSG		SZO 2006		CDA		Tomić i sur.	
	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM
n	408	1775	15	2168	237	1946	183	2000
(%)	(18,7)	(81,3)	(0,7)	(99,3)	(10,9)	(89,1)	(8,4)	(91,6)
Hipertenzija, n (%)	40 (9,8)	52 (2,9)	5 (33,3)	87 (4,0)	32 (13,5)	60 (3,1)	21 (11,5)	71 (3,5)
p	<0,001		*		<0,001		<0,001	

Legenda: IADPSG – *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*, SZO – Svjetska zdravstvena organizacija, CDA – *Canadian Diabetes Association*, GDM – gestacijski dijabetes, n – frekvencija, % – relativna frekvencija, p – statistička značajnost, * – test nije učinjen zbog malog broja uzoraka

U sljedećoj Tablici 16. prikazana je raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i pojavu polihidramnija. Premda je udio polihidramnija bio najmanje tri puta veći u skupini GDM-a prema svim kriterijima, s obzirom na mali broj slučajeva nije učinjena statistička analiza.

Tablica 16. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i pojavu polihidramnija u trudnoći ($n = 22$)

	IADPSG		SZO 2006		CDA		Tomić i sur.	
	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM
n	408	1775	15	2168	237	1946	183	2000
(%)	(18,7)	(81,3)	(0,7)	(99,3)	(10,9)	(89,1)	(8,4)	(91,6)
Polihidramnij, n (%)	12 (2,9)	10 (0,6)	2 (13,3)	20 (0,9)	7 (3,0)	15 (0,8)	5 (2,7)	17 (0,9)
p	*		*		*		*	

Legenda: IADPSG – *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*, SZO – Svjetska zdravstvena organizacija, CDA – *Canadian Diabetes Association*, GDM – gestacijski dijabetes, n – frekvencija, % – relativna frekvencija, p – statistička značajnost, * – test nije učinjen zbog malog broja uzoraka.

Raspodjela ispitanica prema četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i dovršenju trudnoće/poroda carskim rezom prikazana je u Tablici 17. Prema dijagnostičkim kriterijima IADPSG-a i CDA utvrđene su statistički značajne razlike ($p = 0,001$ i $p = 0,034$), pri čemu je udio trudnoća dovršenih carskim rezom bio veći u skupini trudnica s gestacijskim dijabetesom (oko 18 %) u usporedbi sa skupinom trudnica bez gestacijskog dijabetesa (12–13 %). Iako prema kriteriju za dijagnozu GDM-a Tomić i sur. razlika nije dosegla statističku značajnost ($p = 0,058$), uočen je jednak trend, s većim udjelom carskih rezova u skupini s GDM-om (18 %) u odnosu na skupinu bez GDM-a (12,7 %).

Tablica 17. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i carski rez ($n = 286$)

	IADPSG		SZO 2006		CDA		Tomić i sur.	
	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM
<i>n</i>	408	1775	15	2168	237	1946	183	2000
(%)	(18,7)	(81,3)	(0,7)	(99,3)	(10,9)	(89,1)	(8,4)	(91,6)
Carski rez, <i>n</i> (%)	72 (17,6)	214 (12,1)	5 (33,3)	281 (13,0)	42 (17,7)	244 (12,5)	33 (18,0)	253 (12,7)
<i>p</i>	0,001		*		0,034		0,058	

Legenda: IADPSG – *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*, SZO – Svjetska zdravstvena organizacija, CDA – *Canadian Diabetes Association*, GDM – gestacijski dijabetes, *n* – frekvencija, % – relativna frekvencija, *p* – statistička značajnost, * – test nije učinjen zbog malog broja uzoraka

U izdvojenoj skupini trudnica kod kojih je trudnoća/porod dovršen carskim rezom zbog cefalopelvične disproporcije, posebno je analizirana raspodjela ispitanica prema četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i navedenoj indikaciji za carski rez. Dobiveni podatci prikazani su u Tablici 18. Niti u jednom od primijenjenih dijagnostičkih kriterija za GDM nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti cefalopelvične disproporcije odnosno učestalosti carskog reza zbog CPD između skupina ($p > 0,05$).

Tablica 18. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i carski rez zbog cefalopelvične disproporcije ($n = 136$)

	IADPSG		SZO 2006		CDA		Tomić i sur.	
	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM
n	408	1775	15	2168	237	1946	183	2000
(%)	(18,7)	(81,3)	(0,7)	(99,3)	(10,9)	(89,1)	(8,4)	(91,6)
Carski rez zbog CPD, n (%)	29 (7,1)	107 (6,0)	3 (20,0)	133 (6,1)	19 (8,0)	117 (6,0)	16 (8,7)	120 (6,0)
p	0,416		*		0,228		0,142	

Legenda: IADPSG – *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*, SZO – Svjetska zdravstvena organizacija, CDA – *Canadian Diabetes Association*, GDM – gestacijski dijabetes, CPD – cefalopelvična disproporcija, n – frekvencija, % – relativna frekvencija, p – statistička značajnost, * – test nije učinjen zbog malog broja uzoraka

4.4. Raspodjela ispitanica s obzirom na ispitivane dijagnostičke kriterije za gestacijski dijabetes i fetalne/neonatalne komplikacije

Kao fetalne i neonatalne komplikacije trudnoće analizirane su makrosomija, LGA, SGA, neonatalna hiperbilirubinemija i hipoglikemija i prijem u NICU.

Raspodjela trudnica prema četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i pojavi makrosomije prikazana je u Tablici 19. Prema svim primijenjenim dijagnostičkim kriterijima utvrđena je statistički značajna razlika ($p < 0,05$), pri čemu su trudnice s dijagnosticiranim gestacijskim dijabetesom imale značajno veći relativni udio makrosomije (20,3–24,6 %) u usporedbi s trudnicama bez gestacijskog dijabetesa (14,6–15,0 %).

Tablica 19. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i makrosomiju ($n = 343$)

	IADPSG		SZO 2006		CDA		Tomić i sur.	
	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM
n	408	1775	15	2168	237	1946	183	2000
(%)	(18,7)	(81,3)	(0,7)	(99,3)	(10,9)	(89,1)	(8,4)	(91,6)
Makrosomija, n (%)	83 (20,3)	260 (14,6)	7 (46,7)	336 (15,5)	52 (21,9)	291 (15,0)	45 (24,6)	298 (14,9)
p	0,003		*		0,032		<0,001	

Legenda: IADPSG – *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*, SZO – Svjetska zdravstvena organizacija, CDA – *Canadian Diabetes Association*, GDM – gestacijski dijabetes, n – frekvencija, % – relativna frekvencija, p – statistička značajnost, * – test nije učinjen zbog malog broja uzoraka

Raspodjela ispitanica prema četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i rođenju novorođenčadi velike za gestacijsku dob prikazana je u Tablici 20. Prema svim primijenjenim dijagnostičkim kriterijima utvrđena je statistički značajna razlika ($p < 0,001$), pri čemu su trudnice s dijagnosticiranim gestacijskim dijabetesom imale značajno veću učestalost novorođenčadi LGA (16,7–24,6 %) u usporedbi s trudnicama bez gestacijskog dijabetesa (10,0–14,9 %).

Tablica 20. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i rađanje novorođenčeta velikog za gestacijsku dob (LGA) ($n = 245$)

	IADPSG		SZO 2006		CDA		Tomić i sur.	
	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM
n	408	1775	15	2168	237	1946	183	2000
(%)	(18,7)	(81,3)	(0,7)	(99,3)	(10,9)	(89,1)	(8,4)	(91,6)
LGA, n (%)	68 (16,7)	177 (10,0)	8 (53,3)	237 (10,9)	46 (19,4)	199 (10,2)	45 (24,6)	298 (14,9)
p	<0,001		*		<0,001		<0,001	

Legenda: IADPSG – *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*, SZO – Svjetska zdravstvena organizacija, CDA – *Canadian Diabetes Association*, GDM – gestacijski dijabetes, n – frekvencija, % – relativna frekvencija, LGA – novorođenče veliko za gestacijsku dob (engl. *large-for-gestational age*), p – statistička značajnost, * – test nije učinjen zbog malog broja uzoraka

Raspodjela ispitanica prema četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i rađanju novorođenčadi male za gestacijsku dob prikazana je u Tablici 21. Prema analiziranim dijagnostičkim kriterijima nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti SGA između skupine trudnica s gestacijskim dijabetesom (8,2–9,1 %) i skupine trudnica bez gestacijskog dijabetesa (9,8 %) ($p > 0,05$). Za dijagnostički kriterij SZO-a statistička analiza nije provedena zbog nedovoljnog broja ispitanica u GDM skupini, kao i u ostalim prethodnim analizama.

Tablica 21. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i rađanje novorođenčeta malog za gestacijsku dob (SGA) ($n = 211$)

	IADPSG		SZO 2006		CDA		Tomić i sur.	
	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM
n	408	1775	15	2168	237	1946	183	2000
(%)	(18,7)	(81,3)	(0,7)	(99,3)	(10,9)	(89,1)	(8,4)	(91,6)
SGA, n (%)	37 (9,1)	174 (9,8)	1 (6,7)	210 (9,7)	21 (8,9)	190 (9,8)	15 (8,2)	196 (9,8)
p	0,651		*		0,657		0,482	

Legenda: IADPSG – *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*, SZO – Svjetska zdravstvena organizacija, CDA – *Canadian Diabetes Association*, GDM – gestacijski dijabetes, n – frekvencija, % – relativna frekvencija, SGA – novorođenče malo za gestacijsku dob (engl. *small-for-gestational age*), p – statistička značajnost, * – test nije učinjen zbog malog broja uzoraka

Raspodjela ispitanica prema četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i nastanku neonatalne hiperbilirubinemije prikazana je u Tablici 22. Prema dijagnostičkim kriterijima za koje je provedena statistička analiza, utvrđena je statistički značajna razlika ($p < 0,05$), pri čemu je bilo značajno više slučajeva neonatalne hiperbilirubinemije u skupini trudnica s dijagnosticiranim gestacijskim dijabetesom (15,7–18,6 %) u usporedbi s trudnoćama bez gestacijskog dijabetesa (9,6–10,1 %).

Tablica 22. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i pojavu neonatalne hiperbilirubinemije ($n = 234$)

	IADPSG		SZO 2006		CDA		Tomić i sur.	
	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM
n	408	1775	15	2168	237	1946	183	2000
(%)	(18,7)	(81,3)	(0,7)	(99,3)	(10,9)	(89,1)	(8,4)	(91,6)
Hiperbilirubinemija, n (%)	64 (15,7)	170 (9,6)	4 (26,7)	230 (10,6)	44 (18,6)	190 (9,8)	32 (17,5)	202 (10,1)
p	<0,001		*		<0,001		0,002	

Legenda: IADPSG – *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*, SZO – Svjetska zdravstvena organizacija, CDA – *Canadian Diabetes Association*, GDM – gestacijski dijabetes, n – frekvencija, % – relativna frekvencija, p – statistička značajnost, * – test nije učinjen zbog malog broja uzoraka

Raspodjela ispitanica prema četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i pojavi neonatalne hipoglikemije < 2,2 mmol/L prikazana je u Tablici 23. Statistički testovi nisu provedeni zbog malog broja slučajeva, ali se jasno opaža veći udio hipoglikemije u skupinama trudnica s gestacijskim dijabetesom u odnosu na skupinu bez GDM-a. Spomenuti trend nije opažen jedino prema kriterijima SZO-a.

Tablica 23. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i pojavu neonatalne hipoglikemije ($n = 8$)

	IADPSG		SZO 2006		CDA		Tomić i sur.	
	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM
<i>n</i>	408	1775	15	2168	237	1946	183	2000
(%)	(18,7)	(81,3)	(0,7)	(99,3)	(10,9)	(89,1)	(8,4)	(91,6)
Hipoglikemija, <i>n</i> (%)	5 (1,2)	3 (0,2)	0 (0,0)	8 (0,4)	2 (0,8)	6 (0,3)	2 (1,1)	6 (0,3)
<i>p</i>		*		*		*		*

Legenda: IADPSG – *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*, SZO – Svjetska zdravstvena organizacija, CDA – *Canadian Diabetes Association*, GDM – gestacijski dijabetes, *n* – frekvencija, % – relativna frekvencija, *p* – statistička značajnost, * – test nije učinjen zbog malog broja uzoraka

Raspodjela ispitanica prema četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i hospitalizaciji novorođenčadi u jedinicu intenzivnog liječenja novorođenčadi prikazana je u Tablici 24. Hospitalizacija u NICU bila je općenito rijedak događaj u ispitivanoj populaciji, pa zbog malog broja slučajeva statistički testovi nisu provedeni niti za jedan ispitivani dijagnostički kriterij za GDM. Međutim, udio novorođenčadi smještene u NICU bio je gotovo dva puta veći u skupinama trudnica s gestacijskim dijabetesom u odnosu na skupinu bez GDM-a u svim analiziranim kriterijima.

Tablica 24. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i hospitalizaciju u NICU ($n = 34$)

	IADPSG		SZO 2006		CDA		Tomić i sur.	
	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM
n	408	1775	15	2168	237	1946	183	2000
(%)	(18,7)	(81,3)	(0,7)	(99,3)	(10,9)	(89,1)	(8,4)	(91,6)
NICU, n (%)	10 (2,5)	24 (1,4)	1 (6,7)	33 (1,5)	6 (2,5)	28 (1,4)	5 (2,7)	29 (1,5)
p		*		*		*		*

Legenda: IADPSG – *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*, SZO – Svjetska zdravstvena organizacija, CDA – *Canadian Diabetes Association*, GDM – gestacijski dijabetes, n – frekvencija, % – relativna frekvencija, NICU – jedinica intenzivnog liječenja novorođenčadi, p – statistička značajnost, * – test nije učinjen zbog malog broja uzoraka

Na kraju, skupine ispitanica prema četiri ispitivana dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes uspoređene su prema ukupnoj prisutnosti komplikacija, što je prikazano u Tablici 25. Prema analiziranim kriterijima, trudnice s dijagnosticiranim gestacijskim dijabetesom imale su statistički značajno veći udio komplikacija (46,6–51,9 %, $p < 0,001$), u usporedbi s trudnicama bez gestacijskog dijabetesa, kod kojih je udio komplikacija iznosio 33,9–34,8 %. Udio komplikacija u skupini s GDM-om prema SZO kriterijima iznosio je čak 80%.

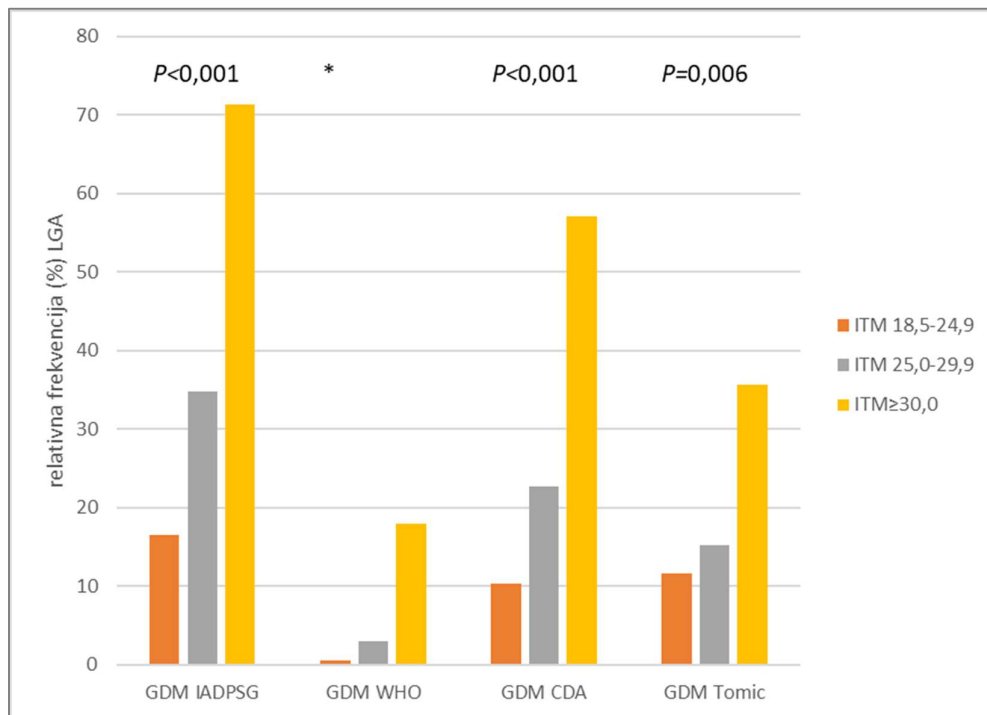
Tablica 25. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i ukupne komplikacije trudnoće ($n = 791$)

	IADPSG		SZO 2006		CDA		Tomić i sur.	
	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM	GDM	bez GDM
n	408	1775	15	2168	237	1946	183	2000
(%)	(18,7)	(81,3)	(0,7)	(99,3)	(10,9)	(89,1)	(8,4)	(91,6)
Komplikacije, n (%)	190 (46,6)	601 (33,9)	12 (80,0)	779 (35,9)	118 (49,8)	673 (34,6)	95 (51,9)	696 (34,8)
p		<0,001		*		<0,001		<0,001

Legenda: IADPSG – *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*, SZO – Svjetska zdravstvena organizacija, CDA – *Canadian Diabetes Association*, GDM – gestacijski dijabetes, n – frekvencija, % – relativna frekvencija, p – statistička značajnost, * – test nije učinjen zbog malog broja uzoraka

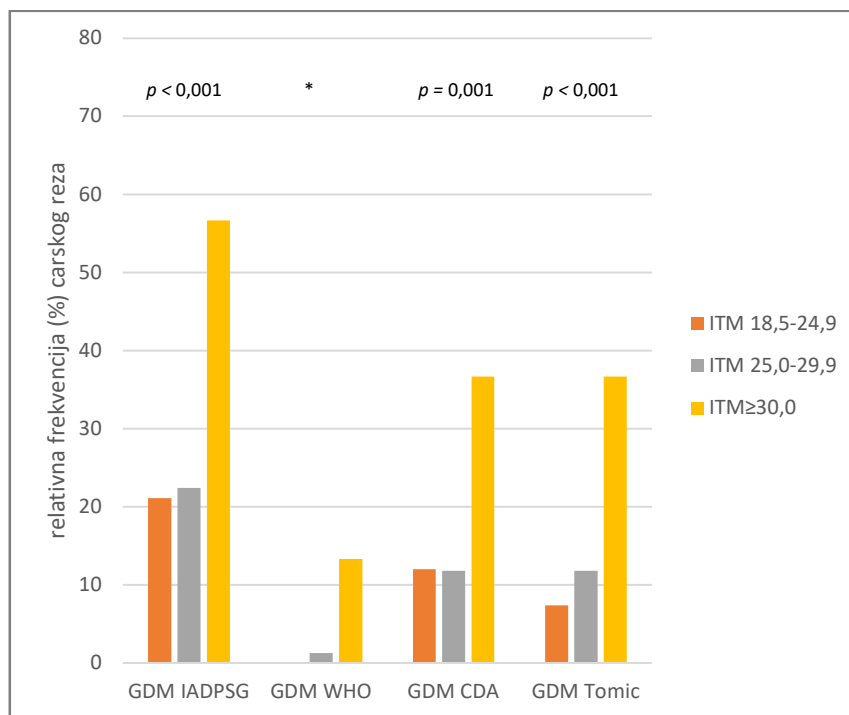
4.5. Analiza gestacijskih komplikacija u odnosu na indeks tjelesne mase prema ispitivanim kriterijima za gestacijski dijabetes

Najprije je analizirano 245 ispitanica s novorođenčadi velikom za gestacijsku dob, pri čemu su kategorije indeksa tjelesne mase povezane s četiri ispitivana kriterija za gestacijski dijabetes. Šest trudnica s ITM-om $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ nije uključeno u analizu. Relativna učestalost LGA razlikovala se ovisno o ITM-u prema ispitivanim kriterijima za GDM (svi $p < 0,05$), pri čemu je za sve dijagnostičke kriterije bila najviša u skupini s ITM-om $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (Slika 4).



Slika 4. Relativna učestalost novorođenčadi velike za gestacijsku dob (LGA) prema četiri različita kriterija za gestacijski dijabetes (GDM) s obzirom na indeks tjelesne mase (ITM) ($n = 239$)

Zatim se analiziralo 286 ispitanica kod kojih je porod dovršen carskim rezom, a s obzirom na kategorije ITM-a prema ispitivanim kriterijima za GDM. Isključene su trudnice s indeksom tjelesne mase manjim od $18,5 \text{ kg/m}^2$ ($n = 5$), što je rezultiralo skupinom od 281 trudnice. Relativna učestalost carskih rezova statistički se razlikovala u odnosu na ITM prema svim ispitivanim kriterijima za GDM (svi $p < 0,05$) i bila je najviša u skupini s ITM-om $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (Slika 5.).



Slika 5. Relativna učestalost carskog reza prema četiri ispitivana dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes (GDM) s obzirom na indeks tjelesne mase (ITM) ($n = 281$)

4.6. Predviđanje ishoda trudnoće

Provedene su dvije logističke regresije s modelima predikcije za makrosomiju i za dovršenje trudnoće carskim rezom s cefalopelvičnom disproporcijom kao indikacijom.

Model predikcije za makrosomiju s paritetom i gestacijskom dobi kao kovarijatama prikazan je u Tablici 26. Model logističke regresije za makrosomiju bio je statistički značajan ($p < 0,001$), s prihvatljivom diskriminacijom s površinom ispod krivulje (AUC) od 0,72, te Nagelkerke R^2 od 0,13. Gestacijski dijabetes dijagnosticiran prema kriterijima Tomić i sur. bio je povezan s dvostruko većim izgledima za makrosomiju ($OR = 2,02$, 95 % CI : 1,30–3,15, $p = 0,002$). Prekomjerni prirast tjelesne mase u trudnoći također je bio pozitivno povezan s makrosomijom ($OR = 2,00$, 95 % CI : 1,48–2,69, $p < 0,001$), dok je konzumacija duhanskih proizvoda bila negativno povezana s makrosomijom ($OR = 0,49$, 95 % CI : 0,33–0,73, $p < 0,001$). Ostali čimbenici predikcije, uključujući ITM, životnu dob trudnice i GDM klasificiran prema IADPSG ili CDA kriterijima nisu bili statistički značajno povezani s makrosomijom kao komplikacijom trudnoće.

Tablica 26. Model logističke regresije za makrosomiju (n = 343)

Čimbenik predikcije	Omjer izgleda	Donja granica 95 % CI	Gornja granica 95 % CI	p
GDM prema kriterijima IADPSG-a	1,12	0,72	1,73	0,630
GDM prema kriterijima CDA	1,27	0,74	2,18	0,384
GDM prema kriterijima Tomić i sur.	2,02	1,30	3,15	0,002
Prekomjerni ITM	1,13	0,84	1,52	0,433
Pretilost	1,25	0,83	1,87	0,290
Prekomjerni gestacijski prirast tjelesne mase	2,00	1,48	2,69	<0,001
Konзумacija duhana	0,49	0,33	0,73	<0,001
Paritet	0,78	0,68	0,90	<0,001
Gestacijska dob pri porodu	0,64	0,57	0,72	<0,001
Životna dob trudnice	0,98	0,95	1,00	0,101

Legenda: paritet, gestacijska dob pri porodu i životna dob trudnice bili su kovarijate, GDM – gestacijski dijabetes, IADPSG – *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*, CDA – *Canadian Diabetes Association*, ITM – indeks tjelesne mase, p – statistička značajnost, CI – interval pouzdanosti

Drugim modelom logističke regresije ispitivani su čimbenici predikcije carskog reza zbog cefalopelvične disproporcije (Tablica 27.). Model logističke regresije bio je statistički značajan ($p < 0,001$), imao je umjerenu diskriminaciju ($AUC = 0,78$), te Nagelkerke R^2 od 0,08.

Prekomjerni prirast tjelesne mase u trudnoći bio je značajan čimbenik predikcije, a omjer izgleda za carski rez zbog cefalopelvične disproporcije iznosio je 1,83 (95 % CI: 1,14–2,93). Pretilost je također bila značajan prediktor za dovršenje poroda carskim rezom zbog CPD-a, a omjer izgleda za skupinu trudnica s ITM-om ≥ 30 kg/m² prije trudnoće iznosio je 1,94 (95% CI: 1,08–3,51). Paritet i gestacijska dob bili su značajne kovarijate.

Tablica 27. Model logističke regresije za carski rez zbog cefalopelvične disproporcije (n = 136)

Čimbenik predikcije	Omjer izgleda	Donja granica 95 % CI	Gornja granica 95 % CI	p
GDM prema kriterijima IADPSG-a	1,17	0,58	2,36	0,655
GDM prema kriterijima CDA	0,75	0,33	1,73	0,505
GDM prema kriterijima Tomić i sur.	0,70	0,36	1,36	0,292
Prekomjerni ITM	1,72	1,13	2,63	0,012
Pretilost	1,94	1,08	3,51	0,027
Prekomjerni gestacijski prirast tjelesne mase	1,83	1,14	2,93	0,012
Konзумacija duhana	0,81	0,50	1,31	0,864
Paritet	0,44	0,31	0,62	<0,001
Gestacijska dob pri porodu	1,29	1,10	1,50	<0,001
Životna dob trudnice	1,03	0,99	1,01	0,118

Legenda: paritet, gestacijska dob pri porodu i životna dob trudnice bili su kovarijate, GDM – gestacijski dijabetes, IADPSG – *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*, CDA – *Canadian Diabetes Association*, ITM – indeks tjelesne mase, p – statistička značajnost, CI – interval pouzdanosti

4.7. Dijagnoza gestacijskog dijabetesa prema pojedinim vrijednostima glikemije u OGTT-u

U okviru IADPSG kriterija analizirani su relativni doprinosi za dijagnozu GDM svake pojedine vrijednosti glikemije u sklopu OGTT-a. Ispitanice su podijeljene u skupine ovisno o tome je li dijagnoza temeljena isključivo na povišenoj vrijednosti glikemije natašte ili su bile povišene jednosatna ili dvosatna vrijednost, pri čemu su ostale izmjerene vrijednosti bile unutar referentnog raspona. Ispitanice s više od jedne povišene vrijednosti glikemije uvrštene su zajedničku skupinu. Dobiveni rezultati prikazani su u Tablici 28.

Tablica 28. Učestalost dijagnoze gestacijskog dijabetesa prema pojedinim mjerenjima glikemije u OGTT-u

	GDM prema IADPSG kriterijima, n = 408
Izolirana povišena glikemija natašte, n (%)	216 (52,9)
Izolirana povišena glikemija u 60. minuti, n (%)	48 (11,8)
Izolirana povišena glikemija u 120. minuti, n (%)	24 (5,9)
Kombinacija povišenih vrijednosti glikemije, n (%)	120 (29,4)

Legenda: GDM – gestacijski dijabetes, IADPSG – *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*, OGTT – oralni test opterećenja glukozom, n – frekvencija, % – relativna frekvencija

U skupinama ispitanica definiranim prema pojedinim povišenim vrijednostima glikemije prema IADPSG kriterijima praćeni su i nepovoljni perinatalni ishodi, a rezultati su prikazani u Tablici 29. U slučajevima samo jedne povišene pojedinačne vrijednosti glikemije u OGTT-u, zastupljenost trudnoća bez gestacijskih komplikacija bila je češća nego onih s komplikacijama, dok je veća učestalost ispitivanih komplikacija u trudnoći nađena samo u skupini trudnoća s GDM-om kada su u OGTT-u bile povišene najmanje dvije pojedinačne vrijednosti glikemije iznad graničnih.

Tablica 29. Učestalost pojavljivanja komplikacija u trudnoći u skupinama ispitanica definiranim prema pojedinim povišenim vrijednostima glikemije prema IADPSG kriterijima (n = 408)

	Prisutne komplikacije u trudnoći, n (%)	Bez komplikacija u trudnoći, n (%)
Izolirana povišena glikemija natašte, n = 216	92 (42,6)	124 (57,4)
Izolirana povišena glikemija u 60. minuti u OGTT-u, n = 48	19 (39,6)	29 (60,4)
Izolirana povišena glikemija u 120. minuti u OGTT-u, n = 24	8 (33,3)	16 (66,7)
Kombinacija povišenih vrijednosti glikemije u OGTT-u, n = 120	71 (59,2)	49 (40,8)

Legenda: OGTT – oralni test opterećenja glukozom, n – frekvencija, % – relativna frekvencija

4.8. Podjela ispitanica prema prisutnosti specifičnih komplikacija povezanim s gestacijskim dijabetesom

U cilju da se ispita odnos između specifičnih gestacijskih komplikacija i visine glikemije tijekom OGTT-a, trudnice su podijeljene u dvije skupine na temelju odsutnosti ili prisutnosti jedne ili više definiranih specifičnih komplikacija povezanih za GDM koje su uključivale već ranije spomenute hipertenzivne poremećaje u trudnoći, polihidramnij, porod carskim rezom zbog cefalopelvične disproporcije, novorođenčad veliku za gestacijsku dob, novorođenčad malu za gestacijsku dob, neonatalnu hipoglikemiju i hiperbilirubinemiju i potrebu za hospitalizacijom u jedinicu intenzivnog liječenja novorođenčadi. Za obje skupine izračunate su medijane vrijednosti glikemije za sva tri pojedina mjerenja u sklopu OGTT-a, a rezultati su prikazani u Tablici 30. U svim pojedinim mjerenjima glukoze u plazmi u okviru OGTT-a, u skupini trudnica koje su imale navedene komplikacije, medijane vrijednosti glikemije bile su statistički značajno veće.

Tablica 30. Vrijednosti glikemije u OGTT-u kod ispitanica s i bez specifičnih komplikacija trudnoće

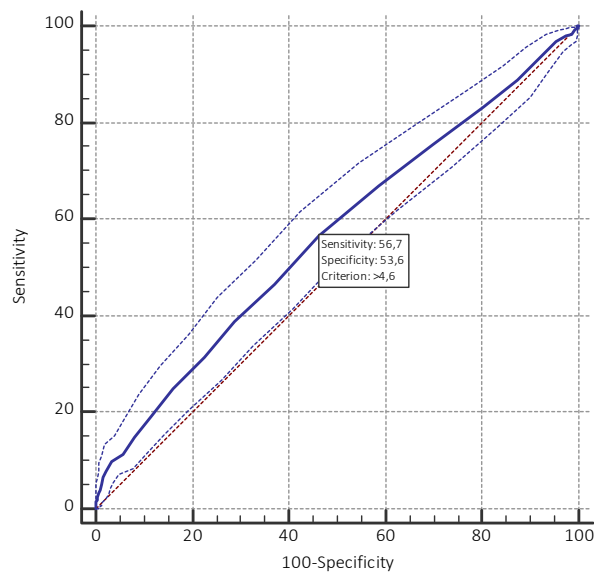
	Prisutne komplikacije u trudnoći, n = 791	Bez komplikacija u trudnoći, n = 1392
Dob trudnica, C (25.–75.)	32 (28–35)	31 (28–34)
ITM, kg/m ² , C (25.–75.)	23,3 (20,9–26,9)	22,6 (20,8–25,3)
OGTT natašte, mmol/L	4,7	4,6
C (25.–75.)	(4,5–5,03)	(4,4–4,9)
	<i>p</i> < 0,001	
OGTT 60. min, mmol/L	7,4	6,8
C (25.–75.)	(6,2–8,9)	(5,8–8,3)
	<i>p</i> < 0,001	
OGTT 120. min, mmol/L	5,9	5,5
C (25.–75.)	(5,0–7,1)	(4,8–6,5)
	<i>p</i> < 0,001	

Legenda: C (25.–75.) – medijan (25.–75. percentil), ITM – indeks tjelesne mase, OGTT – oralni test opterećenja glukozom

4.9. Određivanje graničnih vrijednosti glikemije u OGTT-u za pojavljivanje specifičnih komplikacija povezanih s gestacijskim dijabetesom (ROC analize)

4.9.1. Određivanje granične vrijednosti glikemije natašte za pojavljivanje specifičnih komplikacija povezanih s gestacijskim dijabetesom

Kako bi se procijenila mogućnost da se uz pomoć rezultata glikemije natašte predvidi javljanje specifičnih komplikacija u trudnoći, učinjena je ROC analiza, te je na taj način procijenjena vrijednost glikemije natašte u predviđanju ukupnih komplikacija. Analiza je pokazala statističku značajnost ($p < 0,001$), no površina ispod krivulje iznosila je 0,566, što upućuje na vrlo slabu diskriminacijsku vrijednost. Krivulja je prikazana na Slici 6., a koordinate ROC krivulje s vrijednostima glikemije prikazane su u Tablici 31.



Slika 6. Osjetljivost i specifičnost glikemije natašte kao čimbenika predikcije ukupnih gestacijskih komplikacija ($p < 0,001$)

Tablica 31. Vrijednosti glikemije natašte i koordinate ROC krivulje

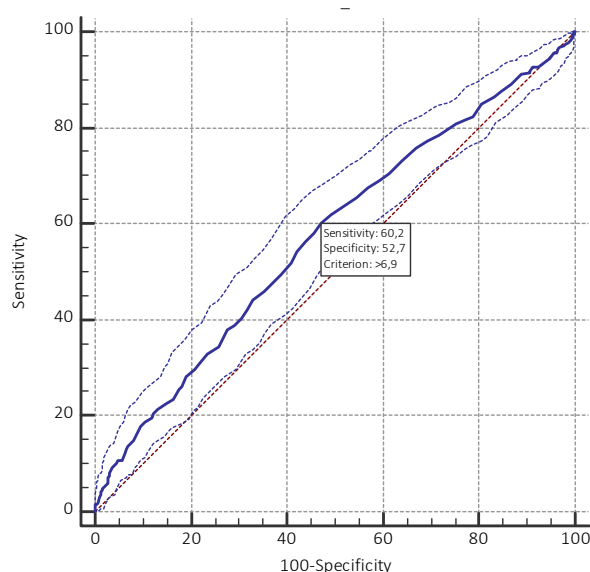
Vrijednost glikemije natašte (mmol/L)	Osjetljivost	95 % <i>CI</i>	Specifičnost	95 % <i>CI</i>	+LR
≥ 3	100,00	99,4–100,0	0,00	0,0–0,4	1,00
> 3	100,00	99,4–100,0	0,10	0,003–0,6	1,00
> 3,2	99,83	99,1–100,0	0,10	0,003–0,6	1,00
> 3,3	99,67	98,8–100,0	0,20	0,02–0,7	1,00
> 3,5	99,50	98,5–99,9	0,31	0,06–0,9	1,00
> 3,7	99,33	98,3–99,8	0,72	0,3–1,5	1,00
> 3,8	98,50	97,2–99,3	1,23	0,6–2,1	1,00
> 3,9	98,17	96,7–99,1	2,45	1,6–3,6	1,01
> 4	97,00	95,3–98,2	4,70	3,5–6,2	1,02
> 4,1	93,34	91,0–95,2	8,27	6,6–10,2	1,02
> 4,2	88,85	86,1–91,3	12,56	10,6–14,8	1,02
> 4,3	83,19	80,0–86,1	19,71	17,3–22,3	1,04
> 4,4	75,54	71,9–78,9	29,93	27,1–32,9	1,08
> 4,5	66,89	63,0–70,6	41,27	38,2–44,4	1,14
> 4,6	56,74	52,7–60,7	53,63	50,4–56,8	1,22
> 4,7	46,59	42,5–50,7	62,92	59,8–66,0	1,26
> 4,8	38,77	34,9–42,8	71,09	68,1–73,9	1,34
> 4,9	31,45	27,8–35,3	77,22	74,5–79,8	1,38
> 5	24,96	21,5–28,6	83,76	81,3–86,0	1,54
> 5,1	19,47	16,4–22,9	88,46	86,3–90,4	1,69
> 5,2	14,81	12,1–17,9	91,83	89,9–93,5	1,81
> 5,3	11,48	9,0–14,3	94,28	92,6–95,7	2,01
> 5,4	9,98	7,7–12,7	96,73	95,4–97,8	3,05
> 5,5	7,82	5,8–10,3	97,75	96,6–98,6	3,48
> 5,6	6,66	4,8–9,0	98,26	97,2–99,0	3,83
> 5,7	5,16	3,5–7,2	98,57	97,6–99,2	3,61
> 5,8	3,99	2,6–5,9	98,98	98,1–99,5	3,91
> 5,9	3,33	2,0–5,1	99,18	98,4–99,6	4,07
> 6	2,66	1,5–4,3	99,49	98,8–99,8	5,21
> 6,1	2,33	1,3–3,9	99,59	99,0–99,9	5,70
> 6,2	2,00	1,0–3,5	99,59	99,0–99,9	4,89
> 6,3	2,00	1,0–3,5	99,69	99,1–99,9	6,52
> 6,4	1,50	0,7–2,8	99,80	99,3–100,0	7,33
> 6,5	1,33	0,6–2,6	99,90	99,4–100,0	13,03
> 7,8	0,33	0,04–1,2	99,90	99,4–100,0	3,26
> 8	0,17	0,004–0,9	100,00	99,6–100,0	
> 8,8	0,00	0,0–0,6	100,00	99,6–100,0	

Legenda: ROC krivulja – krivulja karakteristike primatelja (engl. *Receiver Operating Characteristic*),

CI – interval pouzdanosti, +LR – pozitivni omjer vjerojatnosti (engl. *positive likelihood ratio*)

4.9.2. Određivanje granične vrijednosti glikemije nakon 60 minuta od opterećenja glukozom za pojavljivanje specifičnih komplikacija povezanih s gestacijskim dijabetesom

Za procjenu dijagnostičke vrijednosti granične koncentracije glikemije 60 minuta nakon opterećenja sa 75 g glukoze tijekom OGTT-a u predviđanju ukupnih komplikacija provedena je ROC analiza. Analiza je pokazala statističku značajnost ($p < 0,001$), no površina ispod krivulje (AUC = 0,574) upućuje na ograničenu diskriminacijsku sposobnost ovog parametra. Krivulja je prikazana na Slici 7., a koordinate ROC krivulje s vrijednostima glikemije prikazane su u Tablici 32.



Slika 7. Osjetljivost i specifičnost glikemije u 60. minuti tijekom OGTT-a kao čimbenika predikcije ukupnih komplikacija ($p < 0,001$)

Tablica 32. Vrijednosti glikemije u 60. minuti tijekom OGTT-a i koordinate ROC krivulje

Vrijednost glikemije u 60. minuti (mmol/L)	Osjetljivost	95 % CI	Specifičnost	95 % CI	+LR
≥ 2,8	100,00	99,4–100,0	0,00	0,0–0,4	1,00
> 2,8	100,00	99,4–100,0	0,10	0,003–0,6	1,00
> 3,1	99,67	98,8–100,0	0,10	0,003–0,6	1,00
> 3,2	99,67	98,8–100,0	0,31	0,06–0,9	1,00
> 3,3	99,33	98,3–99,8	0,31	0,06–0,9	1,00
> 3,4	99,00	97,8–99,6	0,51	0,2–1,2	1,00
> 3,5	98,50	97,2–99,3	0,61	0,2–1,3	0,99
> 3,6	98,00	96,5–99,0	1,02	0,5–1,9	0,99
> 3,7	97,83	96,3–98,8	1,23	0,6–2,1	0,99
> 3,8	97,50	95,9–98,6	1,84	1,1–2,9	0,99

> 3,9	97,33	95,7–98,5	2,15	1,3–3,3	0,99
> 4	96,83	95,1–98,1	2,96	2,0–4,2	1,00
> 4,1	96,50	94,7–97,8	3,27	2,2–4,6	1,00
> 4,2	95,83	93,9–97,3	3,68	2,6–5,1	0,99
> 4,3	95,67	93,7–97,2	4,39	3,2–5,9	1,00
> 4,4	94,50	92,4–96,2	5,11	3,8–6,7	1,00
> 4,5	93,67	91,4–95,5	6,23	4,8–7,9	1,00
> 4,6	92,83	90,5–94,8	7,66	6,1–9,5	1,01
> 4,7	92,67	90,3–94,6	8,68	7,0–10,6	1,01
> 4,8	91,83	89,3–93,9	9,40	7,6–11,4	1,01
> 4,86	91,67	89,2–93,8	9,40	7,6–11,4	1,01
> 4,9	91,33	88,8–93,5	11,03	9,1–13,2	1,03
> 5	90,17	87,5–92,4	12,26	10,3–14,5	1,03
> 5,1	89,17	86,4–91,5	13,28	11,2–15,6	1,03
> 5,2	87,83	84,9–90,3	15,32	13,1–17,7	1,04
> 5,3	86,50	83,5–89,1	16,85	14,6–19,3	1,04
> 5,4	85,17	82,1–87,9	19,41	17,0–22,0	1,06
> 5,5	82,50	79,2–85,5	21,25	18,7–23,9	1,05
> 5,6	81,67	78,3–84,7	22,68	20,1–25,4	1,06
> 5,7	80,83	77,5–83,9	24,82	22,1–27,7	1,08
> 5,8	79,83	76,4–83,0	26,35	23,6–29,2	1,08
> 5,9	78,67	75,2–81,9	28,19	25,4–31,1	1,10
> 6	77,50	73,9–80,8	30,75	27,9–33,7	1,12
> 6,1	76,00	72,4–79,4	32,99	30,1–36,0	1,13
> 6,2	73,33	69,6–76,8	36,06	33,0–39,2	1,15
> 6,3	70,67	66,8–74,3	38,61	35,5–41,7	1,15
> 6,38	70,67	66,8–74,3	38,71	35,6–41,8	1,15
> 6,4	69,00	65,1–72,7	40,76	37,7–43,9	1,16
> 6,5	67,50	63,6–71,2	42,90	39,8–46,1	1,18
> 6,6	65,50	61,5–69,3	45,56	42,4–48,7	1,20
> 6,7	63,67	59,7–67,5	48,21	45,0–51,4	1,23
> 6,8	62,00	58,0–65,9	50,66	47,5–53,8	1,26
> 6,9	60,17	56,1–64,1	52,71	49,5–55,9	1,27
> 7	58,17	54,1–62,1	54,34	51,2–57,5	1,27
> 7,1	56,50	52,4–60,5	56,18	53,0–59,3	1,29
> 7,2	54,33	50,3–58,4	57,71	54,5–60,8	1,28
> 7,3	51,83	47,8–55,9	59,14	56,0–62,2	1,27
> 7,4	49,50	45,4–53,6	61,08	57,9–64,2	1,27
> 7,5	47,67	43,6–51,7	62,82	59,7–65,9	1,28
> 7,6	46,00	42,0–50,1	64,56	61,5–67,6	1,30
> 7,7	44,33	40,3–48,4	66,91	63,9–69,8	1,34
> 7,8	42,17	38,2–46,2	68,34	65,3–71,2	1,33
> 7,9	40,33	36,4–44,4	69,46	66,5–72,3	1,32
> 8	38,83	34,9–42,9	70,79	67,8–73,6	1,33

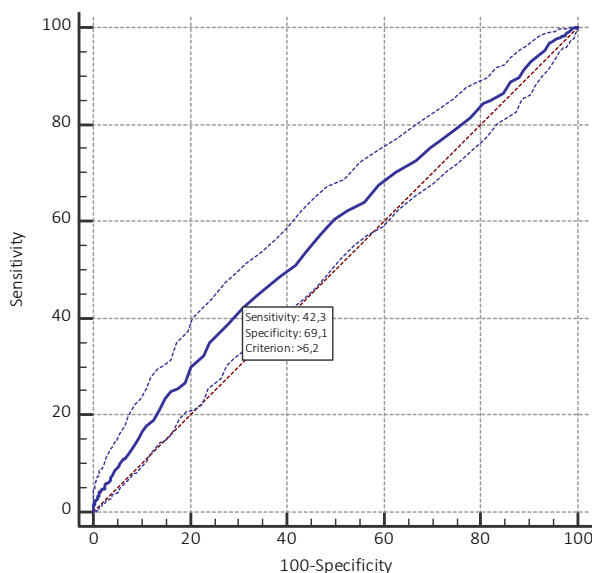
> 8,1	38,00	34,1–42,0	72,32	69,4–75,1	1,37
> 8,2	34,50	30,7–38,5	74,16	71,3–76,9	1,34
> 8,3	33,00	29,2–36,9	76,40	73,6–79,0	1,40
> 8,4	31,17	27,5–35,0	78,04	75,3–80,6	1,42
> 8,5	29,83	26,2–33,7	79,26	76,6–81,8	1,44
> 8,6	28,33	24,8–32,1	80,80	78,2–83,2	1,48
> 8,7	26,17	22,7–29,9	81,82	79,3–84,2	1,44
> 8,8	25,50	22,1–29,2	82,53	80,0–84,9	1,46
> 8,9	23,67	20,3–27,3	83,45	81,0–85,7	1,43
> 9	22,67	19,4–26,2	84,98	82,6–87,2	1,51
> 9,1	21,50	18,3–25,0	86,72	84,4–88,8	1,62
> 9,2	20,67	17,5–24,1	87,64	85,4–89,6	1,67
> 9,3	19,67	16,6–23,1	88,15	86,0–90,1	1,66
> 9,4	18,67	15,6–22,0	89,38	87,3–91,2	1,76
> 9,5	18,00	15,0–21,3	90,30	88,3–92,1	1,85
> 9,6	17,17	14,2–20,4	90,81	88,8–92,5	1,87
> 9,7	16,00	13,2–19,2	91,42	89,5–93,1	1,86
> 9,8	14,83	12,1–17,9	91,93	90,0–93,6	1,84
> 9,9	14,33	11,6–17,4	92,44	90,6–94,0	1,90
> 10	13,83	11,2–16,9	93,05	91,3–94,6	1,99
> 10,1	13,17	10,6–16,1	93,36	91,6–94,8	1,98
> 10,2	12,33	9,8–15,2	93,77	92,1–95,2	1,98
> 10,3	10,83	8,5–13,6	94,18	92,5–95,6	1,86
> 10,4	10,67	8,3–13,4	94,99	93,4–96,3	2,13
> 10,5	10,17	7,9–12,9	95,30	93,8–96,5	2,16
> 10,6	9,33	7,1–11,9	96,22	94,8–97,3	2,47
> 10,7	8,83	6,7–11,4	96,53	95,2–97,6	2,54
> 10,8	8,17	6,1–10,7	96,83	95,5–97,8	2,58
> 10,9	7,67	5,7–10,1	97,04	95,8–98,0	2,59
> 11	7,17	5,2–9,5	97,14	95,9–98,1	2,51
> 11,1	6,00	4,2–8,2	97,24	96,0–98,2	2,18
> 11,2	5,50	3,8–7,6	97,65	96,5–98,5	2,34
> 11,3	5,33	3,7–7,4	97,85	96,7–98,7	2,49
> 11,4	5,00	3,4–7,1	98,26	97,2–99,0	2,88
> 11,5	4,67	3,1–6,7	98,47	97,5–99,1	3,05
> 11,6	4,17	2,7–6,1	98,57	97,6–99,2	2,91
> 11,7	3,83	2,4–5,7	98,67	97,7–99,3	2,89
> 11,8	3,00	1,8–4,7	98,88	98,0–99,4	2,67
> 11,9	2,00	1,0–3,5	99,18	98,4–99,6	2,45
> 12	1,83	0,9–3,3	99,28	98,5–99,7	2,56
> 12,1	1,67	0,8–3,0	99,49	98,8–99,8	3,26
> 12,3	1,50	0,7–2,8	99,69	99,1–99,9	4,90
> 12,5	1,50	0,7–2,8	99,80	99,3–100,0	7,34
> 12,7	1,17	0,5–2,4	99,80	99,3–100,0	5,71

> 12,8	1,00	0,4–2,2	99,90	99,4–100,0	9,79
> 13,8	0,17	0,004–0,9	99,90	99,4–100,0	1,63
> 14,4	0,17	0,004–0,9	100,00	99,6–100,0	
> 16,8	0,00	0,0–0,6	100,00	99,6–100,0	

Legenda: ROC krivulja – krivulja karakteristike primatelja (engl. *Receiver Operating Characteristic*),
CI – interval pouzdanosti, +LR – pozitivni omjer vjerojatnosti (engl. *positive likelihood ratio*)

4.9.3. Određivanje granične vrijednosti glikemije nakon 120 minuta od opterećenja glukozom za pojavljivanje specifičnih komplikacija povezanih s gestacijskim dijabetesom

Za procjenu dijagnostičke vrijednosti granične koncentracije glikemije 120 minuta nakon opterećenja glukozom u predviđanju ukupnih komplikacija provedena je nova ROC analiza. Analiza je bila statistički značajna ($p < 0,001$), no površina ispod krivulje ($AUC = 0,567$) ukazala je na ograničenu vrijednost ovog parametra da razlikuje trudnoće s i bez ispitivanih komplikacija. Krivulja je prikazana na Slici 8., a koordinate ROC krivulje s vrijednostima glikemije prikazane su u Tablici 33.



Slika 8. Osjetljivost i specifičnost glikemije u 120. minuti tijekom OGTT-a kao čimbenika predikcije ukupnih komplikacija ($p < 0,001$)

Tablica 33. Vrijednosti glikemije u 120. minuti tijekom OGTT-a i koordinate ROC krivulje

Vrijednost glikemije u 120. minuti (mmol/L)	Osjetljivost	95 % CI	Specifičnost	95 % CI	+LR
≥ 2	100,00	99,4–100,0	0,00	0,0–0,4	1,00
> 2,5	100,00	99,4–100,0	0,51	0,2–1,2	1,01
> 2,6	99,83	99,1–100,0	0,92	0,4–1,7	1,01
> 2,7	99,83	99,1–100,0	1,12	0,6–2,0	1,01
> 2,8	99,67	98,8–100,0	1,33	0,7–2,3	1,01
> 2,9	99,17	98,1–99,7	1,53	0,9–2,5	1,01
> 3	99,00	97,8–99,6	2,25	1,4–3,4	1,01
> 3,1	98,50	97,2–99,3	2,66	1,7–3,9	1,01
> 3,2	98,34	97,0–99,2	2,96	2,0–4,2	1,01
> 3,3	98,00	96,5–99,0	3,47	2,4–4,8	1,02
> 3,4	97,84	96,3–98,8	4,39	3,2–5,9	1,02
> 3,5	97,17	95,5–98,3	5,21	3,9–6,8	1,03
> 3,6	96,84	95,1–98,1	5,82	4,4–7,5	1,03
> 3,7	95,51	93,5–97,0	6,64	5,2–8,4	1,02
> 3,8	94,18	92,0–95,9	8,17	6,5–10,1	1,03
> 3,9	93,01	90,7–94,9	9,50	7,7–11,5	1,03
> 4	91,35	88,8–93,5	11,03	9,1–13,2	1,03
> 4,1	89,68	87,0–92,0	12,05	10,1–14,3	1,02
> 4,2	88,85	86,1–91,3	13,89	11,8–16,2	1,03
> 4,3	86,52	83,5–89,2	15,32	13,1–17,7	1,02
> 4,4	85,19	82,1–87,9	17,77	15,4–20,3	1,04
> 4,5	84,36	81,2–87,2	19,51	17,1–22,1	1,05
> 4,6	81,53	78,2–84,6	22,06	19,5–24,8	1,05
> 4,7	79,37	75,9–82,5	24,82	22,1–27,7	1,06
> 4,8	76,71	73,1–80,0	28,29	25,5–31,2	1,07
> 4,9	75,21	71,6–78,6	30,44	27,6–33,4	1,08
> 5	72,55	68,8–76,1	33,40	30,4–36,5	1,09
> 5,1	70,22	66,4–73,8	37,39	34,3–40,5	1,12
> 5,2	67,55	63,6–71,3	40,86	37,8–44,0	1,14
> 5,3	64,06	60,1–67,9	43,92	40,8–47,1	1,14
> 5,4	62,40	58,4–66,3	47,50	44,3–50,7	1,19
> 5,5	60,40	56,4–64,3	50,05	46,9–53,2	1,21
> 5,6	57,24	53,2–61,2	53,01	49,8–56,2	1,22
> 5,7	53,74	49,7–57,8	55,98	52,8–59,1	1,22
> 5,8	51,08	47,0–55,1	58,22	55,1–61,3	1,22
> 5,9	48,59	44,5–52,7	61,29	58,2–64,4	1,26
> 6	46,09	42,0–50,2	64,66	61,6–67,7	1,30
> 6,1	44,59	40,6–48,7	66,29	63,2–69,3	1,32
> 6,2	42,26	38,3–46,3	69,05	66,0–71,9	1,37
> 6,3	38,94	35,0–43,0	72,01	69,1–74,8	1,39
> 6,4	36,61	32,7–40,6	74,46	71,6–77,2	1,43
> 6,5	35,11	31,3–39,1	76,00	73,2–78,6	1,46

> 6,6	32,45	28,7–36,4	77,02	74,3–79,6	1,41
> 6,7	30,12	26,5–34,0	79,67	77,0–82,2	1,48
> 6,8	26,79	23,3–30,5	80,80	78,2–83,2	1,40
> 6,9	25,62	22,2–29,3	82,43	79,9–84,8	1,46
> 7	25,12	21,7–28,8	83,86	81,4–86,1	1,56
> 7,1	23,46	20,1–27,1	85,19	82,8–87,4	1,58
> 7,2	21,13	17,9–24,6	86,31	84,0–88,4	1,54
> 7,3	19,13	16,1–22,5	87,44	85,2–89,4	1,52
> 7,4	17,97	15,0–21,3	88,87	86,7–90,8	1,61
> 7,5	16,81	13,9–20,0	89,79	87,7–91,6	1,65
> 7,6	15,64	12,8–18,8	90,50	88,5–92,3	1,65
> 7,7	13,98	11,3–17,0	91,32	89,4–93,0	1,61
> 7,8	13,14	10,5–16,1	91,93	90,0–93,6	1,63
> 7,9	12,31	9,8–15,2	92,44	90,6–94,0	1,63
> 8	10,98	8,6–13,8	93,26	91,5–94,7	1,63
> 8,1	10,98	8,6–13,8	93,67	92,0–95,1	1,73
> 8,2	9,98	7,7–12,7	94,38	92,7–95,7	1,78
> 8,3	9,65	7,4–12,3	94,59	93,0–95,9	1,78
> 8,4	8,82	6,7–11,4	95,30	93,8–96,5	1,88
> 8,5	7,65	5,7–10,1	96,02	94,6–97,2	1,92
> 8,6	7,32	5,4–9,7	96,22	94,8–97,3	1,94
> 8,7	6,66	4,8–9,0	96,42	95,1–97,5	1,86
> 8,8	6,16	4,4–8,4	96,83	95,5–97,8	1,94
> 8,9	6,16	4,4–8,4	97,14	95,9–98,1	2,15
> 9	5,82	4,1–8,0	97,45	96,3–98,3	2,28
> 9,2	4,99	3,4–7,0	97,45	96,3–98,3	1,95
> 9,3	4,83	3,3–6,9	97,85	96,7–98,7	2,25
> 9,4	4,83	3,3–6,9	97,96	96,9–98,7	2,36
> 9,5	4,33	2,8–6,3	98,26	97,2–99,0	2,49
> 9,6	4,16	2,7–6,1	98,57	97,6–99,2	2,91
> 9,7	3,49	2,2–5,3	98,77	97,9–99,4	2,85
> 9,8	3,33	2,0–5,1	98,88	98,0–99,4	2,96
> 9,9	3,33	2,0–5,1	99,08	98,3–99,6	3,62
> 10,1	2,83	1,7–4,5	99,08	98,3–99,6	3,08
> 10,2	2,66	1,5–4,3	99,28	98,5–99,7	3,72
> 10,3	2,66	1,5–4,3	99,49	98,8–99,8	5,21
> 10,6	1,66	0,8–3,0	99,49	98,8–99,8	3,26
> 10,7	1,50	0,7–2,8	99,59	99,0–99,9	3,67
> 11,1	1,50	0,7–2,8	99,80	99,3–100,0	7,33
> 11,2	1,33	0,6–2,6	99,90	99,4–100,0	13,03

Legenda: ROC krivulja – krivulja karakteristike primatelja (engl. *Receiver Operating Characteristic*),
CI – interval pouzdanosti, +LR – pozitivni omjer vjerojatnosti (engl. *positive likelihood ratio*)

5. RASPRAVA

Gestacijski dijabetes predstavlja značajnu komplikaciju trudnoće i složen dijagnostički izazov za koji još uvijek ne postoji univerzalno prihvaćeno rješenje. Unatoč razvoju različitih probirnih i dijagnostičkih pristupa od strane nacionalnih i međunarodnih stručnih organizacija i institucija, zasad se nijedan nije pokazao kao jedinstveno primjenjiv. Moguće je da globalni konsenzus o standardiziranim kriterijima za gestacijski dijabetes nije postignut upravo zbog činjenice da se populacije diljem svijeta razlikuju genetski, epidemiološki, a također i rizični čimbenici nisu nužno zajednički. Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti dijagnostičku primjerenost različitih dijagnostičkih sustava za gestacijski dijabetes u našoj populaciji, s posebnim naglaskom na evaluaciju temeljenu na ishodima, odnosno na pojavnosti specifičnih nepovoljnih ishoda trudnoće. Premda su slična istraživanja provedena u različitim lokalnim sredinama [150–153], zasad nijedno nije provedeno u našoj regiji.

U istraživanje su uključene 2183 trudnice koje gravitiraju Klinici za ginekologiju i porodništvo u Rijeci, a prikupljeni podatci o karakteristikama trudnica, tijeku i ishodu trudnoće analizirani su odgovarajućim statističkim metodama uz odobrenje Etičkih povjerenstava Medicinskog fakulteta u Rijeci, Kliničkog bolničkog centra u Rijeci i Doma zdravlja Primorsko-goranske županije. Populaciju sjevernog dijela Primorske Hrvatske karakterizira relativno homogena etnička struktura koja ne mora biti istovjetna prethodno proučavanim međunarodnim multicentričnim kohortama glede životnih navika, dobne strukture i socioekonomskog statusa. Mediteranske prehrambene navike i okolišni faktori mogu utjecati na metaboličke karakteristike, što naglašava potrebu za evaluacijom dijagnostičkih kriterija za gestacijski dijabetes u ovom kontekstu.

Prevalencija gestacijskog dijabetesa u našoj populaciji prema IADPSG kriterijima iznosila je u ovom istraživanju 18,7 %, što je usporedivo s podacima iz dostupne literature [16,20]. Prema navedenom rezultatu može se zaključiti da je ispitivana skupina bila adekvatno odabrana i da se može smatrati reprezentativnom za populaciju. Prevalencija prema ostalim ispitivanim kriterijima za GDM očekivano je bila niža, jer što su granične vrijednosti glikemije u dijagnostičkom OGTT-u bile više, to je dijagnosticiranih slučajeva bilo manje. Najnižu stopu detekcije imali su kriteriji SZO-a za dijabetes u trudnoći (2006) temeljem kojih je bilo dijagnosticirano samo 15 ispitanica u uzorku od 2183 trudnice. Zbog navedenog, rezultati za SZO skupinu su prikazani, ali p vrijednost kao mjera statističke značajnosti, nije se izračunavala, pa su sve interpretacije rezultata provedene uz odgovarajući stupanj opreza.

Ispitanice kod kojih je dijagnosticiran gestacijski dijabetes, neovisno o primijenjenim dijagnostičkim kriterijima, imale su viši medijan životne dobi u usporedbi s ispitanicama bez GDM-a, što je u skladu s objavljenim podacima u literaturi [154]. Životna dob trudnice prepoznata je, naime, kao jedan od rizičnih čimbenika za razvoj GDM-a, a učestalost poremećaja metabolizma glukoze u trudnoći raste s porastom životne dobi trudnice. U skupini trudnica bez dijagnosticiranog GDM-a zabilježen je veći udio prvotkinja u odnosu na skupinu trudnica s GDM-om, neovisno o korištenim dijagnostičkim kriterijima. Takav nalaz u skladu je s podacima iz literature i upućuje na to da se gestacijski dijabetes češće pojavljuje u narednim trudnoćama, u višerotki, što se može djelomično povezati s višom životnom dobi trudnica, ali i s mogućim kumulativnim učinkom drugih rizičnih čimbenika [155]. U skupinama trudnica s dijagnosticiranim gestacijskim dijabetesom nađena je veća učestalost pozitivne obiteljske anamneze na šećernu bolest tipa 2 u usporedbi s trudnicama bez GDM-a, neovisno o primijenjenim dijagnostičkim kriterijima, što je također u skladu s dosadašnjim istraživanjima. Nalaz može upućivati na djelomično zajedničku patofiziološku i genetsku podlogu za oba poremećaja [156,157].

Sukladno s podacima iz literature, trudnice koje su imale gestacijski dijabetes imale su veći indeks tjelesne mase prije trudnoće u usporedbi s trudnicama bez GDM-a, što upućuje na potencijalnu ulogu prekomjerne tjelesne mase kao jednog od čimbenika rizika za pojavu ovog poremećaja [158]. Što se tiče prirasta tjelesne mase u trudnoći, u našoj populaciji trudnica nisu dobiveni jednoznačni rezultati, a statističku značajnost dosegle su jedino skupine trudnica prema kriterijima Tomić i sur. Veći udio trudnica koje su prema IOM/NAM preporukama imale nedovoljan prirast tjelesne mase tijekom trudnoće, nađen je u skupinama s gestacijskim dijabetesom. Ovaj nalaz može potencijalno biti odraz mjera nadzora i intervencija koje se provode nakon postavljanja dijagnoze GDM-a, te se svakako na temelju ovih rezultata ne može donositi zaključak da nedovoljan prirast mase prethodi razvoju ovog poremećaja. S druge strane, iako je u više od polovice ispitanica zabilježen prekomjerni prirast tjelesne mase, što samo po sebi predstavlja ozbiljan javnozdravstveni problem, u ovom istraživanju nije utvrđena jasna povezanost između prekomjernog prirasta i pojave gestacijskog dijabetesa. Prema nekim od ispitivanih kriterija za GDM, češće prisutan prekomjerni prirast mase u skupini trudnica bez GDM-a sugerira složenost odnosa između promjena tjelesne mase tijekom trudnoće i rizika za razvoj poremećaja metabolizma glukoze. Za buduća istraživanja moglo bi biti korisno detaljnije pratiti dinamiku prirasta po tromjesečjima trudnoće, s obzirom na to da podatci iz

literature upućuju na mogući veći utjecaj prirasta u prvom tromjesečju, dok prirast u kasnijim fazama trudnoće obično ne pokazuje značajnu povezanost s ovim komplikacijama [159,160].

Sve ispitivane komplikacije trudnoće, osim rađanja novorođenčadi male za gestacijsku dob, bile su učestalije u skupinama trudnica s gestacijskim dijabetesom, pri čemu je većina pokazala statistički značajne razlike u odnosu na skupine ispitanica bez GDM, bez obzira na primijenjene dijagnostičke kriterije.

Hipertenzivni poremećaji u trudnoći bili su značajno češći u skupinama s gestacijskim dijabetesom u odnosu na skupine bez gestacijskog dijabetesa prema svim kriterijima. Podatci iz prethodnih istraživanja sugeriraju da je učestalost hipertenzivnih poremećaja značajno povećana kod trudnica s gestacijskim dijabetesom, te da se optimizacijom liječenja i nadzora GDM-a može smanjiti učestalost preeklampsije i tako poboljšati ishod trudnoće [161].

Polihidramniji je kao jedna od odabranih specifičnih komplikacija bio češći među trudnicama s gestacijskim dijabetesom prema svim dijagnostičkim kriterijima, iako je njegova učestalost bila manja od očekivane, pa se zbog malog broja slučajeva nije izračunala statistička značajnost. Prema dostupnoj literaturi polihidramniji se javlja u približno 8 % trudnoća kompliciranih GDM-om, dok je u našoj populaciji učestalost iznosila oko 3 % [162,163]. Niža učestalost u našem uzorku može, s jedne strane, odražavati dobru regulaciju glikemije, a s druge strane može biti posljedica retrospektivne analize podataka iz povijesti bolesti trudnica.

Ukupna stopa carskog reza bila je značajno viša u skupinama s gestacijskim dijabetesom za sve dijagnostičke kriterije, osim prema kriterijima Tomić i sur. gdje je p bio graničan. Ovi rezultati u skladu su s prethodnim istraživanjima koja upućuju na povećan rizik dovršenja trudnoće/poroda carskim rezom kod trudnica s dijabetesom, neovisno o indikaciji [164]. Kada se kao indikacija za carski rez izdvoji cefalopelvična disproporcija, premda je bila češća u trudnica s gestacijskim dijabetesom, u rezultatima ovog istraživanja nije dosegla statističku značajnost. Navedeno se može objasniti činjenicom da su u kliničkoj praksi često prisutne višestruke ili kombinirane indikacije za operativno dovršenje poroda, pri čemu cefalopelvična disproporcija moguće nije uvijek bila zasebno evidentirana u medicinskoj dokumentaciji.

Makrosomija i rađanje novorođenčeta velikog za gestacijsku dob, kao nepovoljni perinatalni ishodi, također su bili statistički značajno učestaliji među trudnicama s gestacijskim dijabetesom prema svim kriterijima, a javljali su se u 15–45% trudnoća kompliciranih s GDM-om. Navedene razlike ovisile su o primijenjenim kriterijima. U literaturi se obje komplikacije često navode kao ishodi povezani s hiperglikemijom u trudnoći, koja potiče fetalnu

hiperinzulinemiju i povezuje se s pojačanim fetalnim rastom [165]. U ovom istraživanju porodi novorođenčadi malene za gestacijsku dob bili su rjeđi u skupinama s gestacijskim dijabetesom, iako se SGA često navodi kao moguća komplikacija ovog poremećaja. Naši rezultati pokazuju da rađanje novorođenčadi male za gestacijsku dob nije nužno češća u trudnoćama kompliciranim gestacijskim dijabetesom, što je u skladu s nalazima drugih dosadašnjih studija [166,167].

Neonatalna hiperbilirubinemija se pokazala značajno učestalijom u svim skupinama trudnica s gestacijskim dijabetesom. S druge strane, neonatalna hipoglikemija $< 2,2$ mmol/L bila je rijetka komplikacija u ispitivanoj populaciji s učestalosti oko 1% u trudnica s GDM-om. Zbog malog uzorka nije se izračunala statistička značajnost. Iako je prijem u jedinicu intenzivnog liječenja novorođenčadi bio češći u skupinama s gestacijskim dijabetesom, jednako tako zbog malog broja zabilježenih slučajeva, nije bilo moguće donijeti pouzdane zaključke o statističkoj značajnosti. Na temelju ovih rezultata nije se moglo s dovoljnom sigurnosti procijeniti potreba za intenzivnim liječenjem novorođenčadi iz trudnoća s GDM-om, s izuzetkom komplikacija povezanim s prijevremenim rađanjem.

Ukupna pojavnost nepovoljnih ishoda trudnoće bila je značajno viša u svim skupinama s gestacijskim dijabetesom za sve ispitivane dijagnostičke kriterije, uz statistički jasne razlike u odnosu na skupine bez gestacijskog dijabetesa. U skupinama bez gestacijskog dijabetesa učestalost komplikacija se kretala između 33,9 % i 35,9 %, dok je u skupinama s gestacijskim dijabetesom iznosila 46,6 % prema IADPSG kriterijima, 80 % prema SZO kriterijima za dijabetes u trudnoći, 49,8 % prema CDA kriterijima i 51,9 % prema kriterijima Tomić i sur. Rezultati upućuju na činjenicu da su kriteriji s višim graničnim dijagnostičkim vrijednostima glikemije u OGTT-u povezani s nižim stopama detekcije gestacijskog dijabetesa i, očekivano, višim stopama komplikacija. Konkretno, kriteriji SZO-a za dijabetes u trudnoći, koji imaju najviše dijagnostičke vrijednosti glikemije, bili su povezani s najvišom učestalosti komplikacija, ali su identificirali tek mali broj trudnica s dijabetesom. Prikazivanje ovih rezultata prvenstveno služi ilustraciji „povijesnog“ pristupa gestacijskom dijabetesu, kada je poremećaj dijagnosticiran vrlo rijetko, ali su identificirani slučajevi imali teže komplikacije, što je jedan od razloga zbog kojih su ovi kriteriji kasnije napušteni u kliničkoj praksi.

Kriteriji Tomić i sur., za razliku od prva tri dijagnostička sustava, uzimaju u obzir povišene drugu i treću vrijednosti glikemije, ali ne i onu natašte, te su u ovim analizama bili povezani s nižom stopom detekcije gestacijskog dijabetesa od 8,4 %, ali s višom stopom specifičnih

komplikacija u usporedbi s IADPSG i CDA kriterijima. Kliničke implikacije primjene ovih kriterija bile bi dvojake. S jedne strane, mogli bi omogućiti usmjerenje zdravstvene skrbi prema klinički ozbiljnijim slučajevima, a smanjiti psihološko opterećenje trudnicama s relativno niskim rizikom od hiperglikemije i nepovoljnih ishoda. S druge strane, njihova primjena mogla bi dovesti do nedovoljnog dijagnosticiranja poremećaja i izostanka liječenja određenog broja trudnica s nedijagnosticiranim povišenim rizikom od hiperglikemije. Pronalaženje odgovarajuće ravnoteže između adekvatne prevencije i izbjegavanja nepotrebnih intervencija ostaje važno i složeno pitanje. Strategije liječenja trebale bi biti prilagođene specifičnim obilježjima i potrebama svake populacije. U određenim okolnostima može biti opravdano šire uključivanje trudnica u liječenje, uzimajući u obzir dostupne resurse i cilj maksimalne sigurnosti. Suprotno tome, u sredinama s ograničenim resursima, strategija s ciljanim pristupom usmjerenim na manje, jasno definirane slučajeve s GDM-om može biti prikladnija za optimizaciju kliničkih ishoda.

Dijagnostički proces dodatno otežava činjenica da nijedan od nepovoljnih ishoda trudnoće nije strogo specifičan za gestacijski dijabetes, jer mnoge od komplikacija koje se s dijabetesom dovode u vezu, mogu imati i druge moguće uzroke, a često djeluju i sinergistički. Tako, na primjer, indeks tjelesne mase prije trudnoće i hiperglikemija doprinose prekomjernom rastu ploda, pri čemu, prema literaturi, ITM često ima veći utjecaj od hiperglikemije [168]. U ovom su istraživanju trudnice s gestacijskim dijabetesom i ITM-om $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ imale višu učestalost novorođenčadi velike za gestacijsku dob u svim dijagnostičkim skupinama (Slika 4., svi $p < 0,05$), čime se potvrdila povezanost majčine tjelesne mase i porođajne mase novorođenčeta. Iako je LGA jedan od najčešće prepoznatih nepovoljnih ishoda povezanih s gestacijskim dijabetesom, brojni autori navode da je ITM sveukupno snažniji predskazatelj za LGA, osim u skupini pacijentica s ekstremno visokom glikemijom [169]. Mnogi slučajevi LGA javljaju se u trudnica s urednom glikemijom, što upućuje na činjenicu da tjelesna masa i/ili prirast tjelesne mase tijekom trudnoće mogu imati dominantnu ulogu [170]. Porođajna masa također je povezana i s tjelesnom građom roditelja i genetskim čimbenicima koje je teško kvantificirati.

Učestalost carskog reza kod trudnica s gestacijskim dijabetesom povećava se proporcionalno s indeksom tjelesne mase, tako da je značajno viša u trudnica s ITM-om $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, neovisno o primijenjenim kriterijima za dijagnozu GDM-a, što je prikazano u rezultatima na Slici 4. Pretilost je i nezavisni čimbenik rizika za carski rez, a budući da gestacijski dijabetes povećava rizik od komplikacija koje predstavljaju indikacije za carski rez, učinak se, logično, kumulira [171].

Model predikcije za makrosomiju učinjen u našem istraživanju, pokazao je da je prekomjerni prirast tjelesne mase tijekom trudnoće bio neovisan čimbenik predikcije za makrosomiju, dok utjecaj tjelesne mase trudnice nije statistički dokazan. Ovi su nalazi djelomično u skladu s podacima iz literature [172]. Među čimbenicima koji su analizirani kao neovisni predskazatelji za carski rez zbog cefalopelvične disproporcije, statistički značajnima su se pokazali indeks tjelesne mase i prirast tjelesne mase u trudnoći.

Analiza relativnog doprinosa pojedinih vrijednosti glikemije u sklopu OGTT-a (natašte, nakon 60 i 120 minuta) prema IADPSG kriterijima pokazala je da se dijagnoza gestacijskog dijabetesa najčešće postavlja temeljem izolirano povišene vrijednosti natašte ili kombinacijom povišenih vrijednosti. Izolirano povišene vrijednosti glikemije nakon 60 ili 120 minuta od opterećenja glukozom doprinijele su manjem broju dijagnosticiranih slučajeva. Upravo su trudnoće s povišenom vrijednosti glikemije natašte i kombinacijama povišenih vrijednosti iznad graničnih bile i najčešće povezane s pojavom specifičnih komplikacija u trudnoći. Ovi rezultati potvrđuju činjenicu da je granična vrijednost glikemije prema IADPSG kriterijima od $\geq 5,1$ mmol/L natašte postavljena opravdano, iako je dovela do značajnog povećanja prevalencije gestacijskog dijabetesa, zbog čega je još uvijek predmet rasprava među stručnjacima. Ovakvi rezultati koji pokazuju snažniju povezanost povišenih vrijednosti glikemije natašte sa specifičnim gestacijskim komplikacijama u usporedbi s onima nakon opterećenja, već su prikazani u literaturi [127]. Naše istraživanje, međutim, ne umanjuju značaj mjerenja glikemije 60 i 120 minuta nakon opterećenja glukozom, budući da je kod velikog broja ispitanica zabilježena upravo kombinacija povišenih vrijednosti u okviru OGTT-a, s postotkom zabilježenih specifičnih komplikacija od 59,2 %.

Usporedbom skupine trudnica s i bez specifičnih nepovoljnih ishoda trudnoće i njihovih vrijednosti glikemije, ideja je bila ispitati jesu li više vrijednosti glikemije zaista bile povezane s gestacijskim komplikacijama specifično pridruženima GDM-u. Trudnice koje su razvile komplikacije, imale su statistički značajno više medijane vrijednosti glikemije u OGTT-u u usporedbi s trudnicama bez tih komplikacija. Navedeni rezultati podupiru važnu ulogu hiperglikemije u nastanku perinatalnih komplikacija, te naglašavaju potrebu za pravovremenom dijagnozom, nadzorom i odgovarajućom regulacijom (hiper)glikemije, kako bi se smanjio rizik od komplikacija. Ostaje otvoreno pitanje točne granične vrijednosti glikemije za kliničku intervenciju te kako se važeći dijagnostički kriteriji uklapaju u ovu interpretaciju. Rezultati istraživanja u našoj regionalnoj populaciji upućuju na povezanost

hiperglikemije i nepovoljnih perinatalnih ishoda, ali bez jasno definiranih graničnih vrijednosti, što nije uspjelo niti u velikoj HAPO studiji [15].

Prilikom formiranja IADPSG smjernica za dijagnostiku GDM-a granične vrijednosti glikemije određene su prema kriteriju povezanosti s omjerom izgleda od najmanje 1,75 za tri klinička ishoda, novorođenčad veliku za gestacijsku dob, povećanu debljinu kožnog nabora pri rođenju i koncentraciju C-peptida u krvi pupkovine. U ove ishode, očito, nisu bili uključeni neki od kliničkih ishoda koje bi opstetričari, primalje i trudnice mogli smatrati važnima, kao što su potreba za indukcijom poroda, carski rez, neonatalna hipoglikemija, distocija ramena i prijem u jedinicu neonatalnog intenzivnog liječenja [127]. S ciljem dodatne procjene primjenjivosti postojećih dijagnostičkih vrijednosti za našu populaciju, provedena je ROC analiza. Uključivala je vrijednosti glikemije i ukupne specifične komplikacije povezane s gestacijskim dijabetesom, za razliku od izvornog pristupa IADPSG-a koji se temeljio na trima pojedinačnim ishodima. Dobivena površina ispod krivulje (AUC) upućuje na slabu diskriminacijsku sposobnost glikemije kao samostalnog pokazatelja ukupnih komplikacija. Ipak, analiza koordinata ROC krivulje omogućila je uvid u odnos osjetljivosti i specifičnosti pri različitim razinama glikemije, uključujući i vrijednosti definirane ispitivanim dijagnostičkim kriterijima za GDM. Očekivano, više granične vrijednosti glikemije bile su povezane s nižom osjetljivošću i višom specifičnošću. Ovi rezultati upućuju na to da bi određivanje graničnih vrijednosti glikemije koji su prihvaćeni u okviru IADPSG kriterija temeljem vrijednosti u našoj populaciji, rezultiralo sličnim pokazateljima dijagnostičke učinkovitosti, no takvu procjenu valja tumačiti s oprezom, osobito s obzirom na razlike u definiranim ishodima i ograničenu diskriminacijsku sposobnost glikemije kao prognostičkog parametra. Za uspostavu klinički relevantnih dijagnostičkih kriterija koji bi bili i financijski održivi, bilo bi poželjno objediniti rezultate graničnih vrijednosti dobivenih na temelju kliničkih istraživanja omjera rizika s dostupnim dokazima o učincima liječenja, ekonomskim procjenama i razmatranjem važnosti primjene različitih razina rizika za pojedine kliničke ishode.

Glavno ograničenje ovog istraživanja je njegov retrospektivni dizajn. Također, činjenica je da su važeći IADPSG kriteriji korišteni i za dijagnostiku i za liječenje, te da ne postoji neovisni zlatni standard dijagnostike za gestacijski dijabetes. Sve su trudnice bile dijagnosticirane i liječene prema IADPSG kriterijima, uz provođenje savjetovanja o promjeni životnog stila i prehrane. To je moglo dovesti do pristranosti u retrospektivnoj reklasifikaciji, budući da su trudnice koje su prema drugim dijagnostičkim sustavima uvrštene u skupinu „bez gestacijskog dijabetesa“, također bile promijenile prehranu i životni stil, što je potencijalno smanjilo stopu

komplikacija u tim skupinama. Prema literaturi, međutim, rezidualni rizik komplikacija postoji i uz liječenje, pa iako značajno smanjuje rizik, liječenje ga ne uklanja u potpunosti. Tako rizik ostaje uvijek viši nego u trudnica bez gestacijskog dijabetesa [173]. Osim toga, uravnotežena prehrana i umjerena tjelesna aktivnost su opće preporuke na početku trudnoće, kojih bi se svaka trudnica trebala pridržavati bez obzira na status svog metabolizma ugljikohidrata.

Jedna od glavnih prednosti ovog istraživanja je veličina uzorka, koja je bila dostatna za donošenje statistički valjanih zaključaka za našu lokalnu populaciju, uz jasno definirane kliničke ishode kao završne točke. Za razliku od mnogih istraživanja, ispitanice nisu bile odabrane na temelju visokog rizika, budući da je OGTT bio ponuđen svim trudnicama. Sve su ispitanice rodile u istom kliničkom bolničkom centru, čime je osigurano ujednačeno bilježenje svih komplikacija. Raspolagali smo dostatnim podacima za usporedbu različitih dijagnostičkih sustava za gestacijski dijabetes, te smo primijenili odgovarajuće statističke metode.

Uzimajući u obzir klinički i javnozdravstveni značaj GDM-a, ali i sve navedene poteškoće u njegovom probiru i dijagnostici, GDM je davno postao jedan od glavnih svjetskih perinatoloških problema. Možda bi mu se zato trebalo pristupiti na nov, drugačiji i praktičan način, i u prvi plan staviti prosvjećivanje svih žena reproduktivne dobi, a osobito onih koje planiraju trudnoću, kako bi na vrijeme prepoznale rizične čimbenike za razvoj GDM-a, ali i kako naučiti adekvatno kontrolirati poremećaj, ukoliko se pojavi. Od samog početka trudnoće trebalo bi inzistirati na zdravim navikama, pravilnom režimu prehrane, kontroli tjelesne mase i umjerenj fizičkoj aktivnosti. Rezultati ovog istraživanja su u javnozdravstvenom smislu poražavajući, kada se uzme u obzir koliki udio trudnica ulazi u trudnoću s prekomjernom tjelesnom masom i koliki je postotak trudnica imao prekomjerni prirast tjelesne mase u trudnoći, bez obzira na gestacijski dijabetes.

Rezultati našeg istraživanja su potvrdili značajne varijacije u prevalenciji GDM-a ovisno o primijenjenim dijagnostičkim kriterijima, pa se može zaključiti da izbor dijagnostičkog sustava ima konkretne posljedice na kliničko odlučivanje, perinatalne ishode i organizaciju zdravstvene skrbi kroz hospitalizacije i/ili prijeme u dnevnu bolnicu. Primjena međunarodno prihvaćenih kriterija bez prethodne validacije u specifičnoj populaciji ne može se smatrati dostatno utemeljenom prema načelima precizne i populacijski prilagođene medicine. Naša studija je dodatno aktualizirala i revalorizirala kriterije Tomić i sur., ukazujući na potrebu njihove periodične reevaluacije u kontekstu promjenjivih demografskih i metaboličkih obilježja populacije trudnica.

S namjerom objektivnog prikaza dijagnostičke pouzdanosti ispitivanih dijagnostičkih kriterija iz kliničke perspektive, naši su rezultati pružili vrlo dobar uvid u način na koji specifični populacijski čimbenici mogu utjecati na učinkovitost postojećih dijagnostičkih kriterija. Recentna literatura i rezultati ovog istraživanja pokazuju da zadaća detekcije i ustanovljenja visoko učinkovitih, idealnih univerzalnih dijagnostičkih kriterija za GDM još uvijek nije u potpunosti ostvarena. Stoga smo ovim istraživanjem nastojali, između ostalog, potaknuti stručnjake i znanstvenike diljem svijeta da se u svojim budućim, pažljivo planiranim, organiziranim i metodološki rigoroznim znanstvenim istraživanjima posvete ostvarivanju tog važnog stručnog cilja.

6. ZAKLJUČAK

Gestacijski dijabetes ubraja se u najznačajnije perinatalne dijagnostičke izazove. Rezultati ovog rada, temeljeni na uzorku od 2183 trudnice kod kojih je učinjen OGTT između 24. i 28. tjedna trudnoće, a potom su trudnoća odnosno porod dovršeni u tercijarnom perinatalnom centru u Rijeci, tijekom petogodišnjeg razdoblja, pokazali su jasnu povezanost hiperglikemije i nepovoljnih perinatalnih ishoda u našoj regionalnoj populaciji:

1. Neovisno o primijenjenim dijagnostičkim kriterijima, u svim skupinama trudnica s GDM-om zabilježene su više medijane vrijednosti glikemije u OGTT-a u usporedbi sa skupinom bez ovog poremećaja, kao i viša životna dob, viši indeks tjelesne mase prije trudnoće te veća učestalost pozitivne obiteljske anamneze.
2. Unatoč varijacijama u prevalenciji GDM-a ovisno o primijenjenom dijagnostičkom sustavu, dosljedno je u svim skupinama trudnica s dijagnosticiranim GDM-om potvrđena veća učestalost specifičnih komplikacija u odnosu na trudnice bez GDM-a, neovisno o korištenim dijagnostičkim kriterijima, uz izuzetak SGA. Navedene komplikacije uključivale su hipertenzivne poremećaje u trudnoći, carski rez, makrosomiju, LGA i neonatalnu hiperbilirubinemiju koji su bili statistički značajno češći u skupinama trudnica s GDM-om. Za polihidramij, neonatalnu hipoglikemiju i prijem u NICU, iako su bili češći u skupinama trudnica s GDM-om, nije se izračunavala statistička značajnost zbog malog broja slučajeva.
3. Ukupna učestalost komplikacija u trudnoći bila je statistički značajno viša u trudnica s GDM-om, neovisno o primijenjenom dijagnostičkom sustavu (46,6–80 % nasuprot 33,9–35,9 %). Time je dodatno potvrđena klinička relevantnost hiperglikemije u trudnoći kao važnog čimbenika za razvoj nepovoljnih maternalnih i neonatalnih ishoda.
4. Rezultati su također pokazali da su prekomjerna tjelesna masa prije trudnoće i prekomjerni prirast tjelesne mase tijekom trudnoće značajno doprinisili riziku za razvoj makrosomije i učestalosti carskog reza.
5. Učestalost postavljene dijagnoze GDM-a u okviru važećih IADPSG kriterija bila je najveća kod izolirano povišene glikemije natašte i kombinacija povišenih vrijednosti glikemije u OGTT-u. U navedenim kategorijama nađena je i najveća učestalost specifičnih komplikacija, posebno u skupini s kombinacijom povišenih vrijednosti, što je dodatna potvrda opravdanosti izvođenja OGTT-a s tri mjerenja glikemije.

6. Niti jedan od četiri ispitivana dijagnostička sustava nije se pokazao optimalnim u smislu detekcije svih slučajeva GDM/hiperglikemije s posljedično povećanim rizikom od komplikacija.

Gestacijski dijabetes predstavlja jedan od ključnih perinatoloških i javnozdravstvenih problema, što zahtijeva proaktivni pristup usmjeren na prevenciju i edukaciju žena reproduktivske dobi, osobito onih koje planiraju trudnoću. Naglasak treba biti na zdravim navikama, pravilnoj prehrani, kontroli tjelesne mase i umjerenoj fizičkoj aktivnosti od početka trudnoće, jer visok udio trudnica s prekomjernom tjelesnom masom i prekomjernim prirastom tjelesne mase, kakav je zabilježen u ovom radu, povećava rizik od razvoja GDM-a i nepovoljnih ishoda.

Prije uvođenja jedinstvenih dijagnostičkih kriterija za gestacijski dijabetes u svakodnevnu kliničku praksu, poželjno je provesti preliminarna istraživanja radi utvrđivanja optimalnih regionalnih ili nacionalnih kriterija, s obzirom na epidemiološke, etničke i sociokulturalne značajke pojedine populacije. Prilikom odabira kriterija potrebno je uzeti u obzir stopu otkrivanja stvarnih slučajeva hiperglikemije, psihološki utjecaj dijagnoze na trudnicu, te potencijalno opterećenje za zdravstveni sustav. Strategije probira i dijagnostike trebalo bi prilagoditi specifičnim potrebama populacije. U sredinama s dovoljnom raspoloživošću resursa treba omogućiti ekstenzivniji pristup, dok je u uvjetima ograničenih resursa opravdano prikladniji ciljani, selektivni pristup s ciljem optimizacije kliničkih ishoda.

7. LITERATURA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2009 Jan 1;32(Supplement_1):S62–7.
2. Simmons D, Sweeting A. Defining gestational diabetes: not just about cutoffs. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023 May;11(5):303–4.
3. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EAH. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991 Dec;165(6):1667–72.
4. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diab Rep* 2016 Jan;16(1):7.
5. Hivert MF, Backman H, Benhalima K i sur. Pathophysiology from preconception, during pregnancy, and beyond. *The Lancet* 2024 Jul;404(10448):158–74.
6. Li Y, Ren X, He L, Li J, Zhang S, Chen W. Maternal age and the risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of over 120 million participants. *Diabetes Res Clin Pract* 2020 Apr;162:108044.
7. Shah NS, Wang MC, Freaney PM i sur. Trends in Gestational Diabetes at First Live Birth by Race and Ethnicity in the US, 2011-2019. *JAMA* 2021 Aug 17;326(7):660.
8. Zhou T, Du S, Sun D i sur. Prevalence and Trends in Gestational Diabetes Mellitus Among Women in the United States, 2006–2017: A Population-Based Study. *Front Endocrinol* 2022 Jun 6;13:868094.
9. Hadden DR, Hillebrand B. The first recorded case of diabetic pregnancy (Bennewitz HG, 1824, University of Berlin). *Diabetologia* [Internet]. 1989 Aug [cited 2025 Dec 29];32(8). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00285339>
10. Williams JW. *The Clinical Significance of Glycosuria in Pregnant Women*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1909. Print. Philadelphia: Lea & Febiger; 1909. 26 p.
11. O’sullivan JB, Mahan CM. CRITERIA FOR THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN PREGNANCY. *Diabetes*. 1964;13:278–85.
12. World Health Organization. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus [meeting held in Geneva from 25 September to 1 October 1979]: second report. World Health Organization; 1980.
13. World Health Organization. *Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group* [meeting held in Geneva from 11 to 16 February 1985]. 1985;
14. World Health Organization. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Geneva: World Health Organization; 1999.
15. *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes*. *N Engl J Med* 2008 May 8;358(19):1991–2002.

16. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 2010 Mar 1;33(3):676–82.
17. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: A World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract* 2014 Mar;103(3):341–63.
18. White P. Classification of obstetric diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1978 Jan 15;130(2):228–30.
19. Đelmiš J, Ivanišević M, Juras J, Herman M. Dijagnoza hiperglikemije u trudnoći. *Gynaecol Perinatol* 2010;19(2):86–9.
20. Williams R, Colagiuri S, Chan J i sur. *IDF Atlas 9th Edition 2019*. 9th ed. International Diabetes Federation; 2019.
21. Farren M, Daly N, O’Higgins AC, McKeating A, Maguire PJ, Turner MJ. The interplay between maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2026 Jan 15];43(3). Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpm-2014-0272/html>
22. Anna V, Van Der Ploeg HP, Cheung NW, Huxley RR, Bauman AE. Sociodemographic Correlates of the Increasing Trend in Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus in a Large Population of Women Between 1995 and 2005. *Diabetes Care* 2008 Dec 1;31(12):2288–93.
23. Thilak S. Association of obesity and insulin resistance to gestational diabetes mellitus. *Bioinformation* 2023 Feb 28;19(2):211–4.
24. Djelmiš J, Desoye G, Ivanišević M. *Diabetology of pregnancy*. Basel: Karger; 2005.
25. De Meyts P. The Insulin Receptor and Its Signal Transduction Network. In: Feingold KR, Adler RA, Ahmed SF i sur., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2026 Jan 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK378978/>
26. Mittal R, Prasad K, Lemos JRN, Arevalo G, Hirani K. Unveiling Gestational Diabetes: An Overview of Pathophysiology and Management. *Int J Mol Sci* 2025 Mar 5;26(5):2320.
27. Sibiak R, Jankowski M, Gutaj P, Mozdziak P, Kempisty B, Wender-Ożegowska E. Placental Lactogen as a Marker of Maternal Obesity, Diabetes, and Fetal Growth Abnormalities: Current Knowledge and Clinical Perspectives. *J Clin Med* 2020 Apr 16;9(4):1142.
28. Brănișteanu DD, Mathieu C. Progesterone in gestational diabetes mellitus: guilty or not guilty? *Trends Endocrinol Metab* 2003 Mar;14(2):54–6.
29. Tumurbaatar B, Poole AT, Olson G i sur. Adipose Tissue Insulin Resistance in Gestational Diabetes. *Metab Syndr Relat Disord* 2017 Mar;15(2):86–92.

30. Nolan CJ. Lipotoxicity, β Cell Dysfunction, and Gestational Diabetes. *Cell Metab* 2014 Apr;19(4):553–4.
31. Bo S, Signorile A, Menato G i sur. C-reactive protein and tumor necrosis factor- α in gestational hyperglycemia. *J Endocrinol Invest* 2005 Dec;28(11):779–86.
32. Robertson RP. Chronic Oxidative Stress as a Central Mechanism for Glucose Toxicity in Pancreatic Islet Beta Cells in Diabetes. *J Biol Chem* 2004 Oct;279(41):42351–4.
33. Meek CL, Simmons D. Timing of gestational diabetes diagnosis: A novel precision approach to hyperglycaemia in pregnancy? *Diabet Med* 2023 Nov;40(11):e15191.
34. Powe CE, Huston Presley LP, Locascio JJ, Catalano PM. Augmented insulin secretory response in early pregnancy. *Diabetologia* 2019 Aug;62(8):1445–52.
35. Thaweethai T, Soetan Z, James K, Florez JC, Powe CE. Distinct Insulin Physiology Trajectories in Euglycemic Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2023 Dec 1;46(12):2137–46.
36. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005 Mar 1;115(3):485–91.
37. Powe CE, Allard C, Battista MC i sur. Heterogeneous Contribution of Insulin Sensitivity and Secretion Defects to Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2016 Jun 1;39(6):1052–5.
38. Selen DJ, Edelson PK, James K i sur. Physiological subtypes of gestational glucose intolerance and risk of adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2022 Feb;226(2):241.e1-241.e14.
39. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primer* 2019 Jul 11;5(1):47.
40. Schwartz N, Nachum Z, Green MS. The prevalence of gestational diabetes mellitus recurrence—effect of ethnicity and parity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015 Sep;213(3):310–7.
41. Zatterale F, Longo M, Naderi J i sur. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol* 2020 Jan 29;10:1607.
42. Landon MB, Spong CY, Thom E i sur. A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes. *N Engl J Med* 2009 Oct;361(14):1339–48.
43. Fadl HE, Gärdefors S, Hjertberg R i sur. Randomized controlled study in pregnancy on treatment of marked hyperglycemia that is short of overt diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015 Nov;94(11):1181–7.
44. Simmons D, Immanuel J, Hague WM i sur. Treatment of Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed Early in Pregnancy. *N Engl J Med* 2023 Jun 8;388(23):2132–44.

45. Reiher H, Fuhrmann K, Noack S i sur. Age-dependent Insulin Secretion of the Endocrine Pancreas In Vitro from Fetuses of Diabetic and Nondiabetic Patients. *Diabetes Care* 1983 Sep 1;6(5):446–51.
46. Desoye G, Nolan CJ. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. *Diabetologia* 2016 Jun;59(6):1089–94.
47. Eder M, Csapo B, Wadsack C i sur. Sex differences in the association of cord blood insulin with subcutaneous adipose tissue in neonates. *Int J Obes* 2016 Mar;40(3):538–42.
48. Desoye G, Herrera E. Adipose tissue development and lipid metabolism in the human fetus: The 2020 perspective focusing on maternal diabetes and obesity. *Prog Lipid Res* 2021 Jan;81:101082.
49. Brumbaugh DE, Tearse P, Cree-Green M i sur. Intrahepatic Fat Is Increased in the Neonatal Offspring of Obese Women with Gestational Diabetes. *J Pediatr* 2013 May;162(5):930-936.e1.
50. Metzger BE, Persson B, Lowe LP i sur. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study: Neonatal Glycemia. *Pediatrics* 2010 Dec 1;126(6):e1545–52.
51. Chen J, Xiao H, Yang Y i sur. Demographic and Clinical Features of Small-for-Gestational-Age Infants Born to Mothers With Gestational Diabetes Mellitus. *Front Pediatr* 2021 Oct 1;9:741793.
52. Barker DJP, Godfrey KM, Gluckman PD, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *The Lancet* 1993 Apr;341(8850):938–41.
53. Drever HJ, Davidson SJ, Callaway LK, Sekar R, De Jersey SJ. Factors associated with higher risk of small-for-gestational-age infants in women treated for gestational diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2023 Oct;63(5):714–20.
54. Liu S, Liu Y, Liao S. Heterogeneous impact of type 2 diabetes mellitus-related genetic variants on gestational glycaemic traits: review and future research needs. *Mol Genet Genomics* 2019 Aug;294(4):811–47.
55. Elliott A, Walters RK, Pirinen M i sur. Distinct and shared genetic architectures of gestational diabetes mellitus and type 2 diabetes. *Nat Genet* 2024 Mar;56(3):377–82.
56. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Rev* 2022 Sep 26;43(5):763–93.
57. Elliott HR, Sharp GC, Relton CL, Lawlor DA. Epigenetics and gestational diabetes: a review of epigenetic epidemiology studies and their use to explore epigenetic mediation and improve prediction. *Diabetologia* 2019 Dec;62(12):2171–8.
58. Freinkel N, Metzger BE. Pregnancy as a Tissue Culture Experience: the Critical Implications of Maternal Metabolism for Fetal Development. In: Elliott K, O'Connor M, editors. *Novartis Foundation Symposia* [Internet]. 1st ed. Wiley; 1979 [cited 2026 Jan 28]. p. 3–28. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470720462.ch2>

59. Desoye G. The Human Placenta in Diabetes and Obesity: Friend or Foe? The 2017 Norbert Freinkel Award Lecture. *Diabetes Care* 2018 Jul 1;41(7):1362–9.
60. Ehlers E, Talton OO, Schust DJ, Schulz LC. Placental structural abnormalities in gestational diabetes and when they develop: A scoping review. *Placenta*. 2021 Dec;116:58–66.
61. Battaglia FC, Meschia G. Fetal Nutrition. *Annu Rev Nutr* 1988 Jul;8(1):43–61.
62. Jansson T, Powell TL. Placental nutrient transfer and fetal growth. *Nutrition*. 2000 Jul;16(7–8):500–2.
63. Retnakaran R, Ye C, Kramer CK i sur. Evaluation of Circulating Determinants of Beta-Cell Function in Women With and Without Gestational Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 Jul 1;101(7):2683–91.
64. Lassance L, Miedl H, Absenger M i sur. Hyperinsulinemia Stimulates Angiogenesis of Human Fetoplacental Endothelial Cells: A Possible Role of Insulin in Placental Hypervascularization in Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Sep;98(9):E1438–47.
65. Desoye G, Wells JCK. Pregnancies in Diabetes and Obesity: The Capacity-Load Model of Placental Adaptation. *Diabetes* 2021 Apr 1;70(4):823–30.
66. Desoye G, Carter AM. Fetoplacental oxygen homeostasis in pregnancies with maternal diabetes mellitus and obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2022 Oct;18(10):593–607.
67. Hiden U, Maier A, Bilban M i sur. Insulin control of placental gene expression shifts from mother to foetus over the course of pregnancy. *Diabetologia* 2006 Jan;49(1):123–31.
68. Hjort L, Novakovic B, Grunnet LG i sur. Diabetes in pregnancy and epigenetic mechanisms—how the first 9 months from conception might affect the child’s epigenome and later risk of disease. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 Oct;7(10):796–806.
69. Van Poppel MNM, Damm P, Mathiesen ER, Ringholm L, Zhang C, Desoye G. Is the Biphasic Effect of Diabetes and Obesity on Fetal Growth a Risk Factor for Childhood Obesity? *Diabetes Care* 2023 Jun 1;46(6):1124–31.
70. Chukwuemeka S, Chivese T, Gopinath A, Obikeze K. Adverse pregnancy outcomes in gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open* 2024 May 1;14(5):e058625.
71. Pedersen J. *The pregnant diabetic and her newborn: problems and management*. 2. ed. Copenhagen: Munksgaard; 1977. 280 p.
72. Spellacy WN, Miller S, Winegar A, Peterson PQ. Macrosomia--maternal characteristics and infant complications. *Obstet Gynecol* 1985 Aug;66(2):158–61.
73. Vrijkotte TGM, Krukziener N, Hutten BA, Vollebregt KC, Van Eijnsden M, Twickler MB. Maternal Lipid Profile During Early Pregnancy and Pregnancy Complications and Outcomes: The ABCD Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Nov 1;97(11):3917–25.

74. Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2009 Jun;200(6):672.e1-672.e4.
75. Fotă A, Petca A. Gestational Diabetes Mellitus: The Dual Risk of Small and Large for Gestational Age: A Narrative Review. *Med Sci* 2025 Aug 19;13(3):144.
76. Rosenstein MG, Cheng YW, Snowden JM, Nicholson JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2012 Apr;206(4):309.e1-309.e7.
77. Edwards MO, Kotecha SJ, Kotecha S. Respiratory Distress of the Term Newborn Infant. *Paediatr Respir Rev* 2013 Mar;14(1):29–37.
78. Dekowski SA, Snyder JM. The Combined Effects of Insulin and Cortisol on Surfactant Protein mRNA Levels. *Pediatr Res* 1995 Oct;38(4):513–21.
79. Tam WH, Ma RCW, Ozaki R i sur. In Utero Exposure to Maternal Hyperglycemia Increases Childhood Cardiometabolic Risk in Offspring. *Diabetes Care* 2017 May 1;40(5):679–86.
80. Yu Y, Arah OA, Liew Z i sur. Maternal diabetes during pregnancy and early onset of cardiovascular disease in offspring: population based cohort study with 40 years of follow-up. *BMJ* 2019 Dec 4;l6398.
81. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS i sur. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes*. 2000 Dec 1;49(12):2208–11.
82. Scholtens DM, Kuang A, Lowe LP i sur. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Glycemia and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes Care* 2019 Mar 1;42(3):381–92.
83. Page KA, Luo S, Wang X i sur. Children Exposed to Maternal Obesity or Gestational Diabetes Mellitus During Early Fetal Development Have Hypothalamic Alterations That Predict Future Weight Gain. *Diabetes Care* 2019 Aug 1;42(8):1473–80.
84. Kereliuk SM, Dolinsky VW. Recent Experimental Studies of Maternal Obesity, Diabetes during Pregnancy and the Developmental Origins of Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci* 2022 Apr 18;23(8):4467.
85. Roberts JM, Redman CWG. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *The Lancet* 1993 Jun;341(8858):1447–51.
86. Belkacemi L, Lash GE, Macdonald-Goodfellow SK, Caldwell JD, Graham CH. Inhibition of Human Trophoblast Invasiveness by High Glucose Concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Aug;90(8):4846–51.
87. Najafian M, Cheraghi M. Occurrence of Fetal Macrosomia Rate and Its Maternal and Neonatal Complications: A 5-Year Cohort Study. *ISRN Obstet Gynecol* 2012 Nov 14;2012:1–5.

88. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007 May 1;30(5):1314–9.
89. Bljaić D, Juras J, Ivanišević M, Đelmiš J. Učestalost metaboličkog sindroma u žena s prethodnim gestacijskim dijabetesom. *Gynaecol Perinatol* 2009;18(2):61–5.
90. Retnakaran R. Glucose Tolerance Status in Pregnancy: A Window to the Future Risk of Diabetes and Cardiovascular Disease in Young Women. *Curr Diabetes Rev* 2009 Nov 1;5(4):239–44.
91. Brown HL, Warner JJ, Gianos E i sur. Promoting Risk Identification and Reduction of Cardiovascular Disease in Women Through Collaboration With Obstetricians and Gynecologists: A Presidential Advisory From the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Circulation* [Internet]. 2018 Jun 12 [cited 2026 Feb 2];137(24). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000582>
92. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2011. *Diabetes Care* 2011 Jan 1;34(Supplement_1):S11–61.
93. Hlača N, Klobučar Majanović S. Novosti u liječenju gestacijskog dijabetesa. *Med Flum* 2019 Dec 1;55(4):330–6.
94. Duarte-Gardea MO, Gonzales-Pacheco DM, Reader DM i sur. Academy of Nutrition and Dietetics Gestational Diabetes Evidence-Based Nutrition Practice Guideline. *J Acad Nutr Diet*. 2018 Sep;118(9):1719–42.
95. Harding J, Johnston B. Nutrition and fetal growth. *Reprod Fertil Dev* 1995 Jun 1;7(3):539–47.
96. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between Antepartum Maternal Metabolism and Intelligence of Offspring. *N Engl J Med* 1991 Sep 26;325(13):911–6.
97. Desrosiers TA, Siega-Riz AM, Mosley BS, Meyer RE, National Birth Defects Prevention Study. Low carbohydrate diets may increase risk of neural tube defects. *Birth Defects Res* 2018 Jul 3;110(11):901–9.
98. Sweeting A, Mijatovic J, Brinkworth GD i sur. The Carbohydrate Threshold in Pregnancy and Gestational Diabetes: How Low Can We Go? *Nutrients* 2021 Jul 28;13(8):2599.
99. Wang J, Moore D, Subramanian A i sur. Gestational dyslipidaemia and adverse birthweight outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2018 Sep;19(9):1256–68.
100. Contreras-Duarte S, Carvajal L, Garchitorena MJ i sur. Gestational Diabetes Mellitus Treatment Schemes Modify Maternal Plasma Cholesterol Levels Dependent to Women's Weight: Possible Impact on Feto-Placental Vascular Function. *Nutrients* 2020 Feb 17;12(2):506.
101. Yamamoto JM, Kellett JE, Balsells M i sur. Gestational Diabetes Mellitus and Diet: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Examining the

- Impact of Modified Dietary Interventions on Maternal Glucose Control and Neonatal Birth Weight. *Diabetes Care* 2018 Jul 1;41(7):1346–61.
102. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2009 [cited 2026 Jan 20]. Available from: <https://www.nationalacademies.org/publications/12584>
 103. Faucher MA, Barger MK. Gestational weight gain in obese women by class of obesity and select maternal/newborn outcomes: A systematic review. *Women Birth* 2015 Sep;28(3):e70–9.
 104. Viecceli C, Remonti LR, Hirakata VN i sur. Weight gain adequacy and pregnancy outcomes in gestational diabetes: a meta-analysis. *Obes Rev.* 2017 May;18(5):567–80.
 105. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: *Standards of Medical Care in Diabetes—2020*. *Diabetes Care* 2020 Jan 1;43(Supplement_1):S183–92.
 106. Linder T, Dressler-Steinbach I, Wegener S i sur. Glycaemic control and pregnancy outcomes with real-time continuous glucose monitoring in gestational diabetes (GRACE): an open-label, multicentre, multinational, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2026 Jan;14(1):50–61.
 107. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR i sur. Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007 Jul 1;30(Supplement_2):S251–60.
 108. Ryu RJ, Hays KE, Hebert MF. Gestational diabetes mellitus management with oral hypoglycemic agents. *Semin Perinatol* 2014 Dec;38(8):508–15.
 109. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2005 Jun 16;352(24):2477–86.
 110. Pillay J, Donovan L, Guitard S i sur. Screening for Gestational Diabetes: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2021 Aug 10;326(6):539.
 111. Anis AH, Rahman T, Schechter MT. Using Pharmacoeconomic Analysis to Make Drug Insurance Coverage Decisions: *PharmacoEconomics*. 1998;13(1):119–26.
 112. Dieleman JL, Cao J, Chapin A i sur. US Health Care Spending by Payer and Health Condition, 1996-2016. *JAMA* 2020 Mar 3;323(9):863.
 113. Jung J, Karwal EK, McDonald S, Turner T, Chou D, Vogel JP. Prevention and control of non-communicable diseases in antenatal, intrapartum, and postnatal care: a systematic scoping review of clinical practice guidelines since 2011. *BMC Med* 2022 Sep 20;20(1):305.
 114. Staynova R, Vasileva E, Yanachkova V. Gestational diabetes mellitus: a growing economic concern. *Folia Med (Plovdiv)* 2022 Oct 31;64(5):725–32.

115. Butt MD, Ong SC, Rafiq A i sur. A systematic review of the economic burden of diabetes mellitus: contrasting perspectives from high and low middle-income countries. *J Pharm Policy Pract* 2024 Dec 31;17(1):2322107.
116. Beilby H, Yang F, Gannon B, McIntyre HD. Cost-effectiveness of gestational diabetes screening including prevention of type 2 diabetes: application of the GeDiForCE model in Australia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec 12;35(25):8286–93.
117. Meek CL, Lewis HB, Patient C, Murphy HR, Simmons D. Diagnosis of gestational diabetes mellitus: falling through the net. *Diabetologia* 2015 Sep;58(9):2003–12.
118. Jacklin PB, Maresh MJ, Patterson CC i sur. A cost-effectiveness comparison of the NICE 2015 and WHO 2013 diagnostic criteria for women with gestational diabetes with and without risk factors. *BMJ Open* 2017 Aug;7(8):e016621.
119. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, McCoy RG i sur. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* 2025 Jan 1;48(Supplement_1):S306–20.
120. Lloyd M, Morton J, Teede H i sur. Long-term cost-effectiveness of implementing a lifestyle intervention during pregnancy to reduce the incidence of gestational diabetes and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2023 Jul;66(7):1223–34.
121. Jung J, Carrandi A, Aziz S i sur. Cost-effectiveness of interventions for screening, treatment, and management of diabetes mellitus during pregnancy: A systematic review. *Pregnancy* 2025 Nov;1(6):e70140.
122. Petrović O, Belci D. A critical appraisal and potentially new conceptual approach to screening and diagnosis of gestational diabetes. *J Obstet Gynaecol* 2017 Aug 18;37(6):691–9.
123. Duran A, Sáenz S, Torrejón MJ i sur. Introduction of IADPSG Criteria for the Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus Results in Improved Pregnancy Outcomes at a Lower Cost in a Large Cohort of Pregnant Women: The St. Carlos Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care* 2014 Sep 1;37(9):2442–50.
124. Petrović O. How should we screen for gestational diabetes? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014 Apr;26(2):54–60.
125. Tomić V, Petrović O, Crnčević Orlić Ž, Mandić V. Gestational diabetes and pregnancy outcome – do we have right diagnostic criteria? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013 Jun;26(9):854–9.
126. Farrar D, Duley L, Medley N, Lawlor DA. Different strategies for diagnosing gestational diabetes to improve maternal and infant health. In: *The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cited 2026 Jan 13]. p. CD007122.pub3. Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007122.pub3>
127. Farrar D, Simmonds M, Bryant M i sur. Hyperglycaemia and risk of adverse perinatal outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016 Sep 13;i4694.

128. Hod M, Kapur A, Sacks DA i sur. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care[#]. *Int J Gynecol Obstet* [Internet] 2015 Oct [cited 2026 Jan 13];131(S3). Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/S0020-7292%2815%2930033-3>
129. Benhalima K, Mathieu C, Damm P i sur. A proposal for the use of uniform diagnostic criteria for gestational diabetes in Europe: an opinion paper by the European Board & College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). *Diabetologia* 2015 Jul;58(7):1422–9.
130. Blumer I, Hadar E, Hadden DR i sur. Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Nov 1;98(11):4227–49.
131. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018*. *Diabetes Care* 2018 Jan 1;41(Supplement_1):S13–27.
132. Tajima N, Noda M, Origasa H i sur. Evidence-based practice guideline for the treatment for diabetes in Japan 2013. *Diabetol Int* 2015 Sep;6(3):151–87.
133. Yang H xia. Diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus (WS 331-2011). *Chin Med J (Engl)* 2012 Apr;125(7):1212–3.
134. Feig DS, Berger H, Donovan L i sur. Diabetes and Pregnancy. *Can J Diabetes* 2018 Apr;42:S255–82.
135. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2018 Feb;131(2):e49–64.
136. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2015.
137. Vambergue A. Expert consensus on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2010 Dec;36(6):511.
138. Di CianniCianni G, Lacaria E, Lencioni C, Russo L, Bertolotto A. Italian national screening guidelines for gestational diabetes mellitus. *G Ital Diabetol E Metab* 2015 Jun;(35):157-160.
139. Mission JF, Ohno MS, Cheng YW, Caughey AB. Gestational diabetes screening with the new IADPSG guidelines: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012 Oct;207(4):326.e1-326.e9.
140. National Diabetes Data Group. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. *Diabetes*. 1979 Dec 1;28(12):1039–57.
141. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982 Dec;144(7):768–73.
142. Hod M, Pretty M, Mahmood T. Joint position statement on universal screening for GDM in Europe by FIGO, EBCOG and EAPM. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018 Sep;228:329–30.

143. Crowther CA, Samuel D, McCowan LME, Edlin R, Tran T, McKinlay CJ. Lower versus Higher Glycemic Criteria for Diagnosis of Gestational Diabetes. *N Engl J Med* 2022 Aug 18;387(7):587–98.
144. Organization WH. Obesity - Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization; 2000. 266 p.
145. Erez O, Romero R, Jung E i sur. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2022 Feb;226(2):S786–803.
146. Hamza A, Herr D, Solomayer E, Meyberg-Solomayer G. Polyhydramnios: Causes, Diagnosis and Therapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2013 Dec 20;73(12):1241–6.
147. Akanmode AM, Mahdy H. Macrosomia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2026 Jan 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557577/>
148. Prpić I, Krajina R, Radić J i sur. Birth weight and length of newborns at University hospital Rijeka. *Gynaecol Perinatol* 2007 Sep;16(3):136–43.
149. Pavličev M, Romero R, Mitteroecker P. Evolution of the human pelvis and obstructed labor: new explanations of an old obstetrical dilemma. *Am J Obstet Gynecol* 2020 Jan;222(1):3–16.
150. Todi S, Sagili H, Kamalanathan SK. Comparison of criteria of International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) with National Institute for Health and Care Excellence (NICE) for diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Arch Gynecol Obstet* 2020 Jul;302(1):47–52.
151. Boyadzhieva MV, Atanasova I, Zacharieva S, Tankova T, Dimitrova V. Comparative analysis of current diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Obstet Med* 2012 Jun;5(2):71–7.
152. Agarwal MM, Dhatt GS, Othman Y. Gestational diabetes: differences between the current international diagnostic criteria and implications of switching to IADPSG. *J Diabetes Complications* 2015 May;29(4):544–9.
153. Rai AS, Sletner L, Jenum AK i sur. Adverse pregnancy outcomes among women in Norway with gestational diabetes using three diagnostic criteria. Luo ZC, editor. *PLOS ONE* 2023 Jul 6;18(7):e0280750.
154. Ryu AJ, Moon HJ, Na JO i sur. The Usefulness of the Glycosylated Hemoglobin Level for the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus in the Korean Population. *Diabetes Metab J* 2015;39(6):507.
155. Pukkila J, Vääräsmäki M, Eteläinen S i sur. The recurrence risk of gestational diabetes according to the number of abnormal values in the oral glucose tolerance test. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2025 Aug;104(8):1452–62.
156. Monod C, Kotzaeridi G, Linder T i sur. Prevalence of gestational diabetes mellitus in women with a family history of type 2 diabetes in first- and second-degree relatives. *Acta Diabetol* 2022 Dec 12;60(3):345–51.

157. Zajdenverg L, Negrato CA. Gestational diabetes mellitus and type 2 diabetes: same disease in a different moment of life? Maybe not. *Arch Endocrinol Metab* 2017 Jun;61(3):208–10.
158. Spaight C, Gross J, Horsch A, Puder JJ. Gestational Diabetes Mellitus. In: Stettler C, Christ E, Diem P, editors. *Endocrine Development* [Internet]. S. Karger AG; 2016 [cited 2026 Jan 26]. p. 163–78. Available from: <https://karger.com/chapter/doi/10.1159/000439413>
159. Cho EH, Hur J, Lee KJ. Early Gestational Weight Gain Rate and Adverse Pregnancy Outcomes in Korean Women. Baek KH, editor. *PLOS ONE* 2015 Oct 14;10(10):e0140376.
160. Hedderson MM, Gunderson EP, Ferrara A. Gestational Weight Gain and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2010 Mar;115(3):597–604.
161. Yang Y, Wu N. Gestational Diabetes Mellitus and Preeclampsia: Correlation and Influencing Factors. *Front Cardiovasc Med* 2022 Feb 16;9:831297.
162. Horcas-Martín M, Luque-Patiño T, Usandizaga-Prat C i sur. Polyhydramnios at Term in Gestational Diabetes: Should We Be Concerned? *Children* 2025 Jul 11;12(7):920.
163. Dashe JS, Nathan L, McIntire DD, Leveno KJ. Correlation between amniotic fluid glucose concentration and amniotic fluid volume in pregnancy complicated by diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Apr;182(4):901–4.
164. Remsberg KE, McKeown RE, McFarland KF, Irwin LS. Diabetes in pregnancy and cesarean delivery. *Diabetes Care* 1999 Sep 1;22(9):1561–7.
165. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review. *Ann Nutr Metab* 2015;66(Suppl. 2):14–20.
166. Wang X, Zhang X, Zhou M, Juan J, Wang X. Association of Gestational Diabetes Mellitus with Adverse Pregnancy Outcomes and Its Interaction with Maternal Age in Chinese Urban Women. Rothe U, editor. *J Diabetes Res* 2021 May 18;2021:1–8.
167. Li J, Pan Y, Zheng Q i sur. Risk factors and glycaemic control in small-for-gestational-age infants born to mothers with gestational diabetes mellitus: a case–control study using propensity score matching based on a large population. *BMJ Open* 2024 Jan;14(1):e078325.
168. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2010 Apr;117(5):575–84.
169. Liang Y, Dong W, Shangguan F i sur. Risk factors of large for gestational age among pregnant women with gestational diabetes mellitus: a protocol for systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2024 Dec;14(12):e092888.
170. Ryan EA. Diagnosing gestational diabetes. *Diabetologia* 2011 Mar;54(3):480–6.

171. Xuefeng M, Hongtao Z. Association of cesarean delivery risk with obesity and gestational diabetes mellitus: a cross-sectional study of NHANES 2005–2018. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2026 Dec 31;39(1):2607822.
172. Alberico S, Montico M, Barresi V i sur. The role of gestational diabetes, pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on the risk of newborn macrosomia: results from a prospective multicentre study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014 Dec;14(1):23.
173. Cosson E, Vicaut E, Tatulashvili S i sur. Is there a residual risk of large-for-gestational-age infant related to gestational diabetes mellitus when it is treated? *Diabetes Metab* 2022 Sep;48(5):101376.

POPIS SLIKA

Slika 1. Središnja uloga fetalnog inzulina i utjecaj na ishode trudnoće s gestacijskim dijabetesom

Slika 2. Klinički ishodi povezani s gestacijskim dijabetesom

Slika 3. Potencijalni utjecaj gestacijskog dijabetesa na razvoj kardiometaboličkih bolesti kod potomaka

Slika 4. Relativna učestalost novorođenčadi velike za gestacijsku dob (LGA) prema četiri različita kriterija za gestacijski dijabetes (GDM) s obzirom na indeks tjelesne mase (ITM)

Slika 5. Relativna učestalost carskog reza prema četiri ispitivana dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes (GDM) s obzirom na indeks tjelesne mase (ITM)

Slika 6. Osjetljivost i specifičnost glikemije natašte kao čimbenika predikcije ukupnih komplikacija

Slika 7. Osjetljivost i specifičnost glikemije u 60. minuti tijekom OGTT-a kao čimbenika predikcije ukupnih komplikacija

Slika 8. Osjetljivost i specifičnost glikemije u 120. minuti tijekom OGTT-a kao čimbenika predikcije ukupnih komplikacija

POPIS TABLICA

Tablica 1. Geni povezani s gestacijskim dijabetesom

Tablica 2. Preporuke Instituta za medicinu (engl. *Institute of Medicine/National Academy of Medicine*) za gestacijski prirast tjelesne mase u trudnica s jednoplodnim trudnoćama

Tablica 3. Smjernice za probir i dijagnozu GDM-a nekih od stručnih društava i zdravstvenih organizacija

Tablica 4. Životna dob, indeks tjelesne mase i pušenje u skupini ispitanica

Tablica 5. Rezultati oralnog testa opterećenja glukozom (OGTT) u skupini ispitanica

Tablica 6. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri ispitivana dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes

Tablica 7. Karakteristike novorođenčadi u ispitivanoj skupini trudnica

Tablica 8. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri ispitivana dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i usporedba prema životnoj dobi

Tablica 9. Raspodjela ispitanica prema četiri ispitivana dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i usporedba s obzirom na paritet

Tablica 10. Raspodjela ispitanica prema ispitivanim dijagnostičkim kriterijima za gestacijski dijabetes i usporedba s obzirom na pozitivnu obiteljsku anamnezu na dijabetes tipa 2

Tablica 11. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri ispitivana dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i njihov ITM prije trudnoće

Tablica 12. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i prirast mase u trudnoći

Tablica 13. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i konzumaciju duhanskih proizvoda

Tablica 14. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i rezultati oralnog testa opterećenja glukozom

Tablica 15. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i pojavu hipertenzije u trudnoći

Tablica 16. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i pojavu polihidramnija u trudnoći

Tablica 17. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i carski rez

Tablica 18. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i carski rez zbog cefalopelvične disproporcije

Tablica 19. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i makrosomiju

Tablica 20. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i rađanje novorođenčeta velikog za gestacijsku dob (LGA)

Tablica 21. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i rađanje novorođenčeta malog za gestacijsku dob (SGA)

Tablica 22. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i pojavu neonatalne hiperbilirubinemije

Tablica 23. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i pojavu neonatalne hipoglikemije

Tablica 24. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i hospitalizaciju u NICU

Tablica 25. Raspodjela ispitanica s obzirom na četiri dijagnostička kriterija za gestacijski dijabetes i ukupne komplikacije trudnoće

Tablica 26. Model logističke regresije za makrosomiju

Tablica 17. Model logističke regresije za carski rez zbog cefalopelvične disproporcije

Tablica 28. Učestalost dijagnoze gestacijskog dijabetesa prema pojedinim mjerenjima glikemije u OGTT-u

Tablica 29. Učestalost pojavljivanja komplikacija u trudnoći u skupinama ispitanica definiranim prema pojedinim povišenim vrijednostima glikemije prema IADPSG kriterijima

Tablica 30. Vrijednosti glikemije u OGTT-u kod ispitanica s i bez specifičnih komplikacija trudnoće

Tablica 31. Vrijednosti glikemije natašte i koordinate ROC krivulje

Tablica 32. Vrijednosti glikemije u 60. minuti tijekom OGTT-a i koordinate ROC krivulje

Tablica 33. Vrijednosti glikemije u 120. minuti tijekom OGTT-a i koordinate ROC krivulje

POPIS POKRATA

ACHOIS	<i>Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AUC	površina ispod krivulje (engl. <i>area under the curve</i>)
BMI	<i>body mass index</i>
CDA	<i>Canadian Diabetes Association</i>
CI	interval pouzdanosti (engl. <i>confidence interval</i>)
CRP	C-reaktivni protein
EBCOG	<i>European Board & College of Gynecology and Obstetrics</i>
FIGO	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
GDM	gestacijski dijabetes
GLUT4	prijenosnik glukoze tip 4 (engl. <i>glucose transporter type 4</i>)
GPTM	gestacijski prirast tjelesne mase
HAPO	<i>Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes</i>
HAPO FUS	<i>Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Follow-Up Study</i>
hPL	humani placentarni laktogen
IADPSG	<i>International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups</i>
IL-6	interleukin 6
IOM/NAM	<i>Institute of Medicine/National Academy of Medicine</i>
ITM	indeks tjelesne mase
JDS	<i>Japan Diabetes Society</i>
LGA	novorođenčad velika za gestacijsku dob (engl. <i>large-for-gestational age</i>)
LR	pozitivni omjer vjerojatnosti (engl. <i>positive likelihood ratio</i>)
MFMU	<i>Maternal-Fetal Medicine Units Network</i>
MODY	<i>Maturity-onset diabetes of the young</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NICU	jedinica intenzivnog liječenja novorođenčadi (engl. <i>neonatal intensive care unit</i>)
OGTT	oralni test opterećenja glukozom (engl. <i>oral glucose tolerance test</i>)
SGA	novorođenče malo za gestacijsku dob (engl. <i>small-for-gestational age</i>)
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
TNF- α	faktor tumorske nekroze- α (engl. <i>tumor necrosis factor-α</i>)
uPA	uterini aktivator plazminogena (engl. <i>uterine plasminogen activator</i>)

USPSTF *US Preventive Services Task Force*
WHO *World Health Organization*

ŽIVOTOPIS

Ime i prezime	Iva Plišić
Adresa	Mate Balote 4, Opatija 51410
Telefon	091 4900077
E-pošta	iva.plisic@yahoo.com, iva.plisic@student.uniri.hr
Nacionalnost	Hrvatica
Državljanstvo	Republike Hrvatske
Datum rođenja	05.04.1987.

RADNO ISKUSTVO

Liječnik specijalist ginekologije i opstetricije, nositelj tima, Dom zdravlja Primorsko–goranske županije, Krešimirova 52A, Rijeka (travanj 2021. do danas)

Liječnik na specijalizaciji iz ginekologije i opstetricije, Dom zdravlja Primorsko–goranske županije, Krešimirova 52A, Rijeka (kolovoz 2013. – travanj 2021.)

Liječnik, Ordinacija obiteljske medicine dr. Tanja Dobija–Lukanović, Zametska 4, Rijeka (srpanj – kolovoz 2013.)

Liječnik pripravnik – Klinički bolnički centar Rijeka, Krešimirova 42, Rijeka (listopad 2011. – listopad 2012.)

ŠKOLOVANJE I IZOBRAZBA

Poslijediplomski sveučilišni (doktorski) studij Biomedicina, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci (2012./2013. do danas)

Poslijediplomski specijalistički studij Ginekologija i opstetricija, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci (prosinac 2016. – veljača 2021.)

Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine; Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci (listopad 2005. – srpanj 2011.)

Opća gimnazija, Gimnazija Eugena Kumičića, Opatija (rujan 2001. – lipanj 2005.)

JEZIČNE VJEŠTINE

Materinji jezik: hrvatski jezik

Drugi jezici: engleski (C1), talijanski (C1) i njemački jezik (B1)

OSTALE VJEŠTINE

Vozačka dozvola B kategorija

ISTRAŽIVAČKE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE

Istraživački rad iz područja teme doktorata

Plisic I, Petrovic O, Sopta Primorac G, Bazdaric K, Klaric M, Jurisic-Erzen D. Adverse pregnancy outcomes in women with gestational diabetes using different diagnostic criteria: a study from the Northern Adriatic region of Croatia. *Medicina* 2025;61(12):2218.

Znanstvena kongresna priopćenja

Mihaljević Ferari A, Klarić M, Krašević M, Eminović S, Marušić J, **Plišić I**, Sopta Primorac G, Babarović E. Detection of lymph vessel invasion and blood vessel invasion using double D2–40 and CD31 immunohistochemistry reveals independent prognostic significance of blood vessel invasion in endometrial cancer. 21st European Gynaecological Oncology Congress of the European Society of Gynaecological Oncology, November 2–5, 2019, , Athens, Greece.

Mihaljević Ferari A, Klarić M, Eminović S, Marušić J, Sopta Primorac G, **Plišić I**, Babarović E. Correlation of angiogenesis with prognostic parameters in patients with FIGO stage I granulosa cell tumors. 12. Hrvatski onkološki kongres s međunarodnim sudjelovanjem; 4.–7. travanj 2019., Poreč, Hrvatska.

Plišić I, Sopta G, Brnčić Fisher A, Perović D, Krištofić I, Klarić M, Vejnović D, Glavan Gačanin L, Gašparović Krpina M, Haller H. Fertilitnost nakon kirurškog liječenja mioma u KBC–u Rijeka. 7. Hrvatski kongres ginekologa i opstetričara, 19.–22. svibnja 2016., Osijek, Hrvatska.

Sopta G, **Plišić I**, Brnčić Fisher A, Perović D, Krištofić I, Klarić M, Vejnović D, Glavan Gačanin L, Gašparović Krpina M, Haller H. Kirurško zbrinjavanje mioma u KBC Rijeka (2010.–2013.). 7. Hrvatski kongres ginekologa i opstetričara; 19.–22. svibnja 2016, Osijek, Hrvatska.

Sopta Primorac G, **Plišić I**, Smajla N, Prodan M, Petrović O, Štimac T. Fetalna bradiaritmija – prikaz slučaja. XXX. Perinatalni dani „Ante Dražančić“, 10.–12. studeni 2016, Zagreb, Hrvatska. GYNAECOL PERINATOL 25(1):151.

Plišić I, Sopta G, Finderle A, Sindik N, Petrović O. Postpartalna tromboza ovarijske vene – prikaz slučaja. XXVIII. Perinatalni dani „Ante Dražančić“, 6.–8. studeni 2014, Zagreb, Hrvatska. GYNAECOL PERINATOL 23(2):105–106.

Jukić I, Kuharić J, **Kvasić I**, Mulc S, Jonjić N, Lovasić I. Relationship between estrogen receptor status and proliferation in breast cancer. 9th Zagreb International Medical Summit, 12.–15. studeni 2009, Zagreb, Croatia. LIJEČ VJESN 131(6):43.

Jukić I, Kuharić J, **Kvasić I**, Jonjić N. Comparison of Ki-67 Immunohistostaining and Pathological Features in Breast Carcinomas. 8th Zagreb International Medical Summit, 6.–9. studeni 2008. LIJEČ VJESN 130(5):81.