

KONTROVERZE U DIJAGNOSTICI DIJABETESA U RANOJ TRUDNOĆI

NIKA HLAČA¹, TEA ŠTIMAC^{1,2}, SANJA KLOBUČAR MAJANOVIĆ^{1,3} i DARIO RAHELIĆ^{4,5}

¹Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, ²Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za ginekologiju i porodništvo, ³Klinika za internu medicinu, Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Rijeka, ⁴Klinička bolnica Merkur, Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, ⁵Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

Cilj ovog osvrta je skrenuti pozornost na dijagnostičke nedoumice i neusklađenost dijagnostičkih kriterija za šećernu bolest u ranoj trudnoći koje u svakodnevnom radu koriste dijabetolozi odnosno ginekolozi. Neusklađenost navedenih kriterija zbunjuje pacijentice i zdravstvene djelatnike. Nije jasno rezultira li primjena strožih kriterija nepotrebnim trošenjem zdravstvenih resursa i opterećenjem žena u osjetljivom razdoblju života ili s druge strane, ako se ne primjenjuju, podcjenjivanjem rizika povezanih s hiperglikemijom, izostankom pravodobne intervencije i posljedično većom incidencijom neželjenih ishoda trudnoće.

Ključne riječi: gestacijski dijabetes, IADPSG kriteriji, kontroverze

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Sanja Klobučar Majanović, dr. med.
KBC Rijeka, Klinika za internu medicinu
Krešimirova 42
51 000 Rijeka, Hrvatska
E-pošta: sanja.klobucar@uniri.hr

UVOD

Gestacijski dijabetes je oblik šećerne bolesti koji se javlja u drugom ili trećem trimestru trudnoće zbog inzulinske rezistencije povezane s hormonskim promjenama u trudnoći i potrebno ga je razlikovati od ostalih tipova šećerne bolesti. Dijabetes u trudnoći, bilo da se radi o gestacijskom dijabetesu ili od ranije poznatoj šećernoj bolesti ima negativan utjecaj na zdravlje majke i djeteta. Dijagnoza gestacijskog dijabetesa postavlja se na temelju testa oralnog opterećenja glukozom (engl. *oral glucose tolerance test*; OGTT) koji se izvodi između 24. i 28. tjedna gestacije. Dijagnostički kriteriji određeni su sukladno rezultatima ispitivanja HAPO (engl. *Hyperglycemia Adverse Pregnancy Outcome*) koje je imalo za cilj utvrditi preciznije granice intervencije u gestacijskom dijabetesu (1). Navedeno ispitivanje koje je obuhvatilo više od 23 000 trudnica pokazalo je kontinuirani utjecaj majčine glikemije u 24.-28. tjednu gestacije, uključujući i vrijednosti glukoze koje su ranije smatrane normalnima, na promatrane neželjene ishode trudnoće (završetak trudnoće carskim rezom, velika porođajna masa, hipoglikemija novorođenčeta koja zahtijeva intervenciju, hiperinzulinemija novorođenčeta). Sukladno rezultatima

studije HAPO Međunarodno udruženje istraživačkih skupina za dijabetes i trudnoću (IADPSG, engl. *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups*) 2010. godine predložilo je nove kriterije za dijagnozu gestacijskog dijabetesa (tablica 1) koje je prihvatila većina relevantnih krovnih udruga i stručnih društava uključujući Američko udruženje za dijabetes (ADA, engl. *American Diabetes Association*), Američko udruženje ginekologa i opstetričara (ACOG, engl. *American College of Obstetricians and Gynecologists*) te Međunarodna federacija ginekologa i opstetričara (FIGO, engl. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*) (2,3). Prema navedenim kriterijima za dijagnozu gestacijskog dijabetesa dovoljno je da bude povišen samo jedan od tri parametra. Uvođenjem ovih novih dijagnostičkih kriterija, koji se temelje na ishodima trudnoće, a ne riziku majke od pojave dijabetesa kasnije tijekom života, došlo je do značajnog porasta prevalencije gestacijskog dijabetesa, dok ekonomske implikacije njihove primjene u kliničkoj praksi tek treba utvrditi. Značajan porast prevalencije gestacijskog dijabetesa u Republici Hrvatskoj primjenom kriterija IADPSG potvrđuju i rezultati istraživanja Đelmiša i sur. (4).

Tablica 1.
Dijagnostički kriteriji za gestacijski dijabetes

75-g OGTT u 24.-28. tjednu gestacije*	
Glikemija	Dijagnostički kriterij
Natašte	≥ 5,1 mmol/L
Nakon 1 sata	≥ 10,0 mmol/L
Nakon 2 sata	≥ 8,5 mmol/L

*Ujutro nakon najmanje 8-satnog posta

RASPRAVA

Dugi niz godina gestacijski dijabetes je bio definiran kao oblik šećerne bolesti koji se prvi put dijagnosticira u trudnoći bez obzira je li postojao i ranije, prije trudnoće, odnosno ostao prisutan i nakon poroda. Rastuća epidemija debljine i s njom povezana sve veća prevalencija šećerne bolesti tipa 2 u mlađim dobnim skupinama rezultira velikim brojem neprepoznatih slučajeva šećerne bolesti tipa 2 u žena generativne dobi. Nerijetko se povišene vrijednosti glikemije otkriju tek u trudnoći i pogrešno dijagnosticiraju kao gestacijski dijabetes. Upravo s obzirom na činjenicu da hiperglikemija zbog neregulirane preegzistentne šećerne bolesti rezultira znatno lošijim ishodima trudnoće u odnosu na gestacijski dijabetes od velike je važnosti visokorizične trudnice već pri prvom prenatalnom pregledu uputiti na odgovarajuću dijagnostičku obradu. Čimbenici rizika za pojavnost šećerne bolesti tipa 2 su prekomjerna tjelesna masa, sedentarni način života, sindrom policističnih jajnika, pozitivna obiteljska anamneza šećerne bolesti, gestacijski dijabetes, mrtvorođenost ili velika porođajna masa djeteta u ranijoj trudnoći.

Kada je u pitanju rana trudnoća IADPSG zagovara primjenu istih dijagnostičkih kriterija kao i u drugom i trećem trimestru trudnoće, dakle koncentracija glukoze natašte veća od 5,1 mmol/L izmjerena u bilo kojem razdoblju trudnoće, uključujući i prvi trimestar sukladno IADPSG dijagnostički je kriterij za gestacijski dijabetes. Predloženo je da se u tom kontekstu rabi izraz "rani gestacijski dijabetes", za razliku od "kasnog gestacijskog dijabetesa" za one slučajeve koji su dijagnosticirani u kasnoj trudnoći. Međutim, važno je prepoznati da se radi o različitim kliničkim entitetima i da je samo "kasni gestacijski dijabetes" zapravo posljedica trudnoće (5). Zanimljivo je da samo dio trudnica s glikemijom natašte u rasponu od 5,1-6,9 mmol/L u ranoj trudnoći ispunjava kriterije za gestacijski dijabetes u 24. do 28. tjednu gestacije te se smatra da kriteriji IADPSG za hiperglikemiju u ranoj trudnoći nisu dobar prediktor dijagnoze kasnog gestacijskog dijabetesa, iako se mogu smatrati oznakom skupine visokog rizika (6).

Upravo zbog toga pojedine ekspertne skupine i stručna društva osporavaju IADPSG dijagnostičke kriterije za gestacijski dijabetes kada je u pitanju prvi trimestar trudnoće naglašavajući da nisu zasnovani na relevantnim dokazima odnosno rezultatima kliničkih istraživanja koji se odnose na prvi trimestar gestacije (7). Zhu i sur. su na temelju rezultata dobivenih na uzorku od preko 17 000 trudnica u Kini također osporili primjenu kriterija IADPSG te predložili vrijednost glukoze natašte u rasponu od 6,1 do 6,9 mmol/L kao kriterij za gestacijski dijabetes u ranoj trudnoći (8).

Tablica 2.
Standardni dijagnostički kriteriji za šećernu bolest

Glukoza natašte u plazmi	≥ 7<0 mmol/L
Glukoza 2 sata nakon OGTT-a	≥ 11,1 mmol/L
Slučajna glukoza u plazmi	≥ 11,1 mmol/L
HbA1c	≥ 6,5 %

Tablica 3.
Standardni kriteriji za predijabetes

Glukoza natašte u plazmi	5,6 – 6,9 mmol/L
Glukoza 2 sata nakon OGTT-a	7,8 – 11,0 mmol/L
HbA1c	5,7 – 6,4 %

Među onima koji osporavaju kriterije IADPSG u ranoj trudnoći je i Američko udruženje dijabetologa (ADA) čije smjernice navode da se u prvom trimestru trudnoće primjenjuju standardni dijagnostički kriteriji za šećernu bolest kao za opću populaciju (tablica 2) (9.) Prema ADA-i dijabetes utvrđen standardnim dijagnostičkim kriterijima u prvom trimestru gestacije klasificira se kao dijabetes u trudnoći odnosno preegzistentni dijabetes, najčešće tipa 2, znatno rjeđe tipa 1 ili neki od oblika monogenetskog dijabetesa. U slučaju urednog nalaza OGTT je potrebno ponoviti između 24. i 28. tjedna gestacije. Ako se u ranoj trudnoći ustanove vrijednosti koje odgovaraju predijabetesu (tablica 3) smjernice ADA navode da je u tom slučaju potrebno poticati promjenu životnog stila kako bi se smanjio rizik pojave šećerne bolesti tipa 2, a moguće i gestacijskog dijabetesa, ne navodeći jasne upute koliko često kontrolirati takve žene tijekom trudnoće. Međutim preporuke glede praćenja žena s gestacijskim dijabetesom nakon trudnoće su precizne te naglašavaju potrebu za doživotnim praćenjem zbog visokog rizika od pojave šećerne bolesti kasnije tijekom života (tablica 4).

Tablica 4.

Sažetak preporuka Američkog udruženja za dijabetes (ADA)

• trudnice koje imaju čimbenike rizika za šećernu bolest* već pri prvom prenatalnom pregledu treba uputiti na testiranje s ciljem otkrivanja preegzistentne šećerne bolesti koristeći standardne dijagnostičke kriterije
• sve trudnice koje nemaju od ranije poznatu šećernu bolest treba testirati u 24.-28. tjednu gestacije s ciljem otkrivanja gestacijskog dijabetesa
• trudnice s gestacijskim dijabetesom 4-12 tjedana nakon poroda treba uputiti na OGTT s ciljem otkrivanja perzistentne šećerne bolesti koristeći standardne dijagnostičke kriterije
• žene s anamnezom gestacijskog dijabetesa treba doživotno pratiti zbog visokog rizika za nastanak šećerne bolesti i najmanje svake 3 godine provoditi probir za otkrivanje predijabetesa/dijabetesa
• žene s anamnezom gestacijskog dijabetesa kod kojih se ustanovi predijabetes treba poticati na promjenu načina života temeljenu na uravnoteženoj prehrani i redovitoj tjelesnoj aktivnosti i/ili uvesti metformin u terapiju s ciljem prevencije dijabetesa

*gestacijski dijabetes, mrtvorodenost ili velika porođajna masa djeteta u ranijoj trudnoći, indeks tjelesne mase $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ uz jedan ili više dodatnih čimbenika rizika (pozitivna obiteljska anamneza šećerne bolesti, pripadnost pojedinim etničkim skupinama (Afro-Amerikanci, Latino-Amerikanci), utvrđena srčanožilna bolest, arterijska hipertenzija, dislipidemija, sindrom policističnih jajnika, sedentarni način života, stanja povezana s inzulinskom rezistencijom (ekstremna debljina, *acanthosis nigricans*)

Liječenjem gestacijskog dijabetesa uglavnom se bave dijabetolozi dok probir visokorizičnih trudnica provode ginekolozi. U svome radu dijabetolozi se u prvom redu vode smjernicama dijabetoloških stručnih društava, a ginekolozi svojih stručnih društava. Kada je u pitanju postavljanje dijagnoze gestacijskog dijabetesa u drugom i trećem trimestru trudnoće nema nikakvih dvojbi te se svi vode kriterijima IADPSG. Međutim klasifikacija hiperglikemije u ranoj trudnoći je predmet razilaženja i nedoumica. Ako prihvatimo definiciju gestacijskog dijabetesa kao poremećaja koji se javlja u drugom i trećem trimestru gestacije, tada u užem smislu ni ne možemo govoriti o gestacijskom dijabetesu u ranoj trudnoći već o dijabetesu u trudnoći odnosno preegzistentnom dijabetesu koji se prvi put dijagnosticira u trudnoći. U tom slučaju opravdanim se čine smjernice ADA koje u prvom trimestru trudnoće zagovaraju primjenu standardnih dijagnostičkih kriterija za šećernu bolest koji se primjenjuju i u općoj populaciji. S druge strane, ako u ranoj trudnoći postupamo prema kriterijima IADPSG, postavlja se pitanje opravdanosti porasta troškova praćenja i skrbi takvih trudnica budući da oni za sada nemaju uporište u relevantnim kliničkim studijama kao što je slučaj kod primjene ovih kriterija u drugom i trećem trimestru trudnoće. Čak i autori smjernica FIGO kao jedan od prioriteta u budućim istraživanjima navode upravo potrebu za provođenjem primjereno dizajniranih studija na temelju kojih bi se definirao optimalan dijagnostički postupak kada je u pitanju gestacijski dijabetes u ranoj trudnoći (dodatak 3., smjernice FIGO, str. 210) (3).

ZAKLJUČAK

Na temelju iznesenog jasno je da su prijeko potrebni normativni podaci o vrijednostima glikemije u ranoj trudnoći koje su povezane s neželjenim ishodima trudnoće kako bi se postigao konsenzus glede dijagnostičkih kriterija za šećernu bolest u ranoj trudnoći. Na taj bi način sve struke koje skrbe o trudnicama postupale prema istim dijagnostičkim i terapijskim principima što nažalost trenutno nije slučaj. Neusuglašenost navedenih kriterija zbunjuje pacijentice i zdravstvene djelatnike. Nije jasno rezultira li primjena kriterija IADPSG u ranoj trudnoći nepotrebnim trošenjem zdravstvenih resursa i opterećivanjem žena u osjetljivom razdoblju života ili, ako se ne primjenjuju, podcjenjivanjem rizika povezanih s hiperglikemijom, izostankom pravodobne intervencije i kao posljedica većom incidencijom neželjenih ishoda trudnoće. Nadamo se da će u skoroj budućnosti svi djelatnici koji skrbe o trudnicama svoje postupke kada je u pitanju hiperglikemija u ranoj trudnoći temeljiti na jedinstvenim i općeprihvaćenim dijagnostičkim kriterijima sukladno medicini zasnovanoj na dokazima.

L I T E R A T U R A

1. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR i sur. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358(19): 1991-2002.
2. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B i sur. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33(3): 676-82.
3. 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 Gynaecol Obstet* 2015; 131 Suppl 3: 173-211.
4. Djelmis J, Pavić M, Mulliqi Kotori V, Pavlič Renar I, Ivanisevic M, Oreskovic S. Prevalence of gestational diabetes mellitus according to IADPSG and NICE criteria. *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 135(3): 250-4.
5. Cosson E, Carbillon L, Valensi P. High Fasting Plasma Glucose during Early Pregnancy: A Review about Early Gestational Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res* 2017; 2017: 8921712.
6. Corrado F, D'Anna R, Cannata ML i sur. Correspondence between first-trimester fasting glycaemia and oral glucose tolerance test in gestational diabetes diagnosis. *Diabetes Metab* 2012; 38: 458-61.
7. McIntyre HD, Sacks DA, Barbour LA i sur. Issues With the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Early Pregnancy. *Diabetes Care* 2016; 39: 53-4.
8. Zhu WW, Yang HX, Wei YM i sur. Evaluation of the value of fasting plasma glucose in the first prenatal visit to diagnose gestational diabetes mellitus in China. *Diabetes Care* 2013; 36: 586-90.
9. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Supplement 1): S13-S28.

SUMMARY

CONTROVERSIES IN DIAGNOSING DIABETES IN EARLY PREGNANCY

N. HLAČA¹, T. ŠTIMAC^{1,2}, S. KLOBUČAR MAJANOVIĆ^{1,3} and D. RAHELIĆ^{4,5}

¹University of Rijeka, School of Medicine, ²Rijeka University Hospital Centre, Department of Gynecology and Obstetrics, ³Department of Internal Medicine, Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Rijeka, ⁴Merkur University Hospital, Vuk Vrhovac University Department for Diabetes, Endocrinology and Metabolic Diseases and ⁵University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia

The aim of this review is to draw attention to the diagnostic dilemma and inconsistency of the diagnostic criteria for diabetes in early pregnancy, used by diabetologists and gynecologists in everyday clinical practice. The lack of consistency of diagnostic criteria confuses patients and health-care providers. It is unclear whether the use of more stringent criteria results in unnecessary health-care costs and putting much pressure on women in the sensitive period of their life or, on the other hand, if not applied, underestimate hyperglycemia-related risks and results in the absence of timely intervention and consequently in a higher incidence of adverse pregnancy outcomes.

Key words: gestational diabetes; IADPSG criteria; controversies