

Medicinski fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb

## **DIJAGNOZA HIPERGLIKEMIJE U TRUDNOĆI** **DIAGNOSIS OF HYPERGLYCEMIA IN PREGNANCY**

*Josip Đelmiš, Marina Ivanišević, Josip Juras, Mislav Herman*

*Pregled*

*Ključne riječi:* hiperglikemija, dijabetes, gestacijski dijabetes, test opterećenja glukozom, HAPO studija

**SAŽETAK.** Radi određivanja preciznije granice intervencije u gestacijskom dijabetesu pokrenuto je međunarodno HAPO (Hyperglycemia Adverse Pregnancy Outcome) istraživanje.<sup>11</sup> Cilj HAPO studije je bio razjasniti lošiji ishod trudnoća u žena s različitim stupnjevima intolerancije glukoze, a da se ne radi o pregestacijskom dijabetesu. Jedan od ciljeva HAPO studije bio je preporučiti nove kriterije za dijagnozu gestacijskog dijabetesa (GDM). Za dijagnozu gestacijskog dijabetesa potrebno je da barem jedna od navedenih koncentracija glukoze u venskoj plazmi majke bude jednaka ili veća od graničnih vrijednosti: a) na tašte >5,1 mmol/L, b) nakon 75 grama glukoze (OGTT) nakon sat vremena >10 mmol/L i nakon 2 sata od opterećenja >8,5 mmol/L. Manifestni dijabetes u trudnoći je kada je glukoza u plazmi natašte >7 mmol/L, nakon 75 g glukoze (OGTT) nakon 2 sata >11,1 mmol/L ili ako je »slučajni« nalaz koncentracije glukoze >11,1 mmol/L. Slučajni nalaz koncentracije glukoze od >11,1 mmol/L tj. manifestni dijabetes u trudnoći treba potvrditi određivanjem glukoze natašte ili određivanjem HbA1c.

*Review*

*Key words:* hyperglycemia, diabetes, gestational diabetes, glucose tolerance test, HAPO study

**SUMMARY.** HAPO study (Hyperglycemia Adverse Pregnancy Outcome) was designed to establish the more accurate levels in gestational diabetics where more active intervention will be necessary.<sup>11</sup> The goal of HAPO study was to clarify the association between various glucose intolerance stages and adverse perinatal outcomes in the people without pregestational diabetes. It was important also for the HAPO study to propose new criteria for diagnosis of gestational diabetes (GDM). The proposition of the HAPO study for diagnose of GDM is defined by measuring the glucose concentration in venous plasma of the mother, when the results of the measuring are equal or above the thresholds: a) any fasting value equal or more than 5.1 mmol/L; b) after 75 grams glucosae load (oGTT) 1 hour measurement equal or more than 10 mmol/L and/or 2 hours measurement equal or more than 8.5 mmol/L. Overt diabetes during pregnancy is diagnosed when fasting glucose equals or more than 7 mmol/L and when 2 hour glucose concentration after 75 grams load (oGTT) equals or more 11.1 mmol/L. Any random plasma glucose of 11.1 mmol/L or more is the initial measure, the tentative diagnosis of overt diabetes in pregnancy should be confirmed by FPG or by HbA1c.

### **Uvod**

Međunarodna udruga koja objedinjuje skupine za istraživanje dijabetesa u trudnoći (International Association of Diabetes and Pregnancy study Groups – IADPSG) donijela je preporuke za nove kriterije i klasifikaciju gestacijskog dijabetesa 2008. godine u Pasadeni (Kalifornija SAD).<sup>1</sup>

### **Definicija i epidemiologija gestacijskog dijabetesa**

Prema definiciji gestacijski dijabetes (GDM) je dijabetes koji se prvi put javlja ili dijagnosticira u trudnoći. Definicija uključuje i ranije neprepoznatu poremećenu toleranciju glukoze. GDM najčešće nastaje u drugom tromjesečju trudnoće, zbog inzulinske rezistencije. U trudnoći raste potreba za inzulinom, posebice u trećem tromjesečju, što rezultira četverostrukim porastom sekrecije inzulina. Uz već postojeću slabost beta stanica manifestirat će se različiti stupnjevi intolerancije glukoze.<sup>2,3</sup> Zbog toga se šećerne bolesti tipa 1 i tipa 2 pojavljuju prvi puta u trudnoći češće nego bi se očekivalo. Gestacijski dijabetes pojavljuje se u 3–8% trudnoća, in-

cidencija izrazito varira po etničkim skupinama,<sup>4,5</sup> raste paralelno s porastom pretilosti u populaciji.<sup>6</sup> Najznačajniji rizični čimbenici razvoja gestacijskog dijabetesa su dob i pretilost trudnice. Rizik za gestacijski dijabetes je naročito visok u žena čije majke imaju šećernu bolest tipa 2.<sup>6</sup>

### **Dijagnoza gestacijskog dijabetesa**

Do nedavno nisu postojali jedinstveni kriterij za dijagnozu GDM. Istraživanja su pokazala da kriteriji za dijagnozu dijabetesa nisu isti za vrijeme trudnoće i izvan trudnoće. Dijagnostički testovi moraju imati visoku osjetljivost i specifičnost. Posljednjih su 40 godina objavljena brojna istraživanja u kojima se raspravlja o različitim kriterijima za dijagnozu. O'Sullivanovi OGTT kriteriji za dijagnozu GDM su temelj brojnih istraživanja.<sup>7</sup>

»The National Diabetes Data Group« (NDDG) u SAD je modificirala O'Sullivanove kriterije na temelju određivanja glukoze enzimatskom metodom i zbog toga su povisili O'Sullivanove kriterije za 15 posto.<sup>8</sup> Američki kriteriji su temeljeni na 3-satnom OGTT određivanju

nakon opterećenja sa 100 g. glukoze. U pokušaju da se standardiziraju kriteriji za dijagnozu GDM, Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je predložila korištenje 2-satnog OGTT-a s opterećenjem 75-g glukoze za OGTT, s vrijednostima glukoze od 7,8 mmol/L nakon 120 min., slično kao za dijagnozu oštećene tolerancije glukoze (impaired glucose tolerance – IGT) izvan trudnoće.<sup>9</sup> Prednost WHO kriterija dvosatnog OGT testa sa 75 g je taj što se koristi isto kao i u netrudednicama.

### Probir za GDM

Probir za GDM trebao bi identificirati rizične skupine prema kliničkim rizičnim čimbenicima ili biokemijskim testom. Testom probira odabiru se trudnice za OGTT. Test probira mora biti dobro definiran, jednostavan i jeftin. Biokemijski test probira koji se koristi u SAD ima visoku osjetljivost (80%) i specifičnost. Pozitivan je rezultat, ako je razina glukoze iznad 7,7 mmol/L, nakon 1-satnog oralnog opterećenja s 50 g glukoze. Oko 8% trudnica ima pozitivan test probira, a od njih oko četvrtina ima GDM, prema kriterijima NDDG.<sup>10</sup>

### HAPO studija (Hyperglycemia Adverse Pregnancy Outcome)

Radi određivanja preciznije granice intervencije u gestacijskom dijabetesu pokrenuto je međunarodno HAPO (Hyperglycemia Adverse Pregnancy Outcome) istraživanje.<sup>11</sup> Cilj HAPO studije je bio razjasniti lošiji ishod trudnoća u žena s različitim stupnjevima intolerancije glukoze, a da se ne radi o pregestacijskom dijabetesu. Jedan od ciljeva HAPO studije bio je preporučiti nove kriterije za dijagnozu GDM.

### Ispitanice i način istraživanja u HAPO studiji

U istraživanje je bilo uključeno 53.295 trudnica, praćeno ih je 28.562. Trudnica s vrijednostima natašte >5,6 mmol/L i 2 sata nakon opterećenja sa 75 g >11,1 mmol/L je bilo 746 (2,9%) i one su isključene iz daljnijeg istraživanja. Ukupno je analizirano 23.316 trudnica i novorođenčadi. Tolerancija glukoze se određivala OGTT-om u 24.–32. tjednu trudnoće sa 75 g glukoze, a uzorci su uzimani natašte, u 60. i 120. minuti poslije opterećenja. Rezultati nisu otkriveni provoditeljima skrbi ni trudnicama ako je glikemija natašte bila manja ili jednaka 5,8 mmol/L; vrijednost u 2. satu manja od 11,1 mmol/L ili bilo koja vrijednost niža od 2,5. Slučajna glikemija je uzeta bilo kada ako je bilo simptoma, a svakako u 34.–37. tjednu: granica intervencije je bila 8,9 mmol/L. Pokazan je nezavisan utjecaj majčine minimalno povećane glikemije na sve promatrane primarne ishode (prvi carski rez, veliko dijete, niska glikemija novorođenčeta koja zahtijeva intervenciju i visoka inzulinemija novorođenčeta

### Preporuke za dijagnozu gestacijskog dijabetesa

HAPO studija dala je preporuke za dijagnozu gestacijskog i manifestnog dijabetesa u trudnoći po principu

*Tablica 1.* Granične vrijednosti glukoze u venskoj plazmi za dijagnozu gestacijskog dijabetesa ili ranije neprepoznatog pregestacijskog dijabetesa u trudnoći<sup>12</sup>

*Table 1.* Threshold values for diagnosis of GDM or overt diabetes in pregnancy<sup>12</sup>

Glukoza u venskoj plazmi natašte (mmol/L)	5,1
Fasting plasma glucose in venous plasma (mmol/L)	
Koncentracija glukoze nakon 1 sata (mmol/L)	10,0
1-h plasma glucose concentration (mmol/L)	
Koncentracija glukoze nakon 2 sata (mmol/L)	8,5
2-h plasma glucose concentration (mmol/L)	

Jedna ili više vrijednosti nakon OGTT sa 75 g glukoze koje su jednake ili iznad su kriterij za dijagnozu GDM. / One or more of these values after a 75-g OGTT must be equaled or exceeded for the diagnosis of GDM.

*Tablica 2.* Dijagnoza manifestnog dijabetesa u trudnoći<sup>12</sup>

*Table 2.* The diagnose of overt diabetes in pregnancy<sup>12</sup>

Vrijednosti glikemije natašte	>7,0
Measure of glycemia FPG in venous plasma (mmol/L)	
Vrijednosti HbA1c (%)	>6,5%
Measure of HbA1c (%)	
Slučajni nalaz glukoze (mmol/L)	11,1
Random plasma glucose (mmol/L)	

Manifestni dijabetes u trudnoći se dijagnosticira ukoliko je glukoza natašte >7,0 mmol/L / Overt diabetes if fasting plasma glucose >7.0 mmol/L

*Tablica 3.* Postupnik za otkrivanje i dijagnostiku hiperglikemijskih poremećaja u trudnoći

*Table 3.* Strategy for the detection and diagnosis of hyperglycemic disorders in pregnancy

Kod prve posjete u prenatalnoj skrbi trudnoće:

First prenatal visit:

Izmjeriti glukožu natašte, HbA1c ili bilo koju vrijednost glukoze (sve u venskoj plazmi trudnice) u svih trudnica ili samo u onih koje nose rizik za razvoj dijabetesa:  
Measure FPG, HbA1c, or random glucose on all or only high-risk women:

1. Ukoliko rezultat testiranja upućuje na manifestni dijabetes – terapija i praćenje takve trudnice jest kao da boluje od preegzistentnog dijabetesa.  
If results indicate overt diabetes – Treatment and follow-up as for preexisting diabetes

2. Ukoliko rezultati ne govore u prilog manifestnog dijabetesa u trudnoći tada slijedi sljedeći postupak:

- ako je glukoza u plazmi natašte >5,1 mmol/L, a <7 mmol/L postavlja se dijagnoza GDM-a
- ako je glukoza u plazmi natašte <5,1 mmol/L, potrebno je učiniti OGTT sa 75 grama glukoze između 24–26. tjedna trudnoće u svrhu postavljanja dijagnoze GDM-a.

If results do not diagnose an overt diabetes follow the next procedure:

- fasting plasma glucose >5.1 mmol/L but <7 mmol/L the diagnose is GDM
- fasting plasma glucose <5.1 mmol/L do perform at 24 to 28 weeks' gestation a 75 g OGTT for diagnose GDM

različitih graničnih vrijednosti glukoze u venskoj plazmi: a) natašte, b) nakon 75 grama glukoze (OGTT) i to mjerenja koncentracije glukoze nakon sat vremena i nakon 2 sata od opterećenja (*Tablica 1 i 2*). Ove granične vrijednosti su prosječne koncentracije glukoze kod kojih je izračunata vjerojatnost da će porodna težina, C-peptid u pupkovini i postotak udjela masti u tjelesnoj težini fetusa biti veći od 90 percentila. Za dijagnozu gestacijskog dijabetesa potrebno je da barem jedna od nave-

denih koncentracija glukoze u plazmi majke bude jednaka ili veća od graničnih vrijednosti iz *tablica 1.* i 2. Određivanjem samo glukoze natašte otkrit će se 8,3% trudnica s GDM. Ukoliko dodamo mjerenje glukoze nakon 1 sata kod OGTT-a, tada će kumulativni učinak mjerenja natašte i tog 1-satnog mjerenja biti 14% trudnica s GDM-om; dok će uključanje mjerenja i nakon 2 sata OGTT-a povećati postotak otkrivenih trudnica s GDM-om na 16%. U HAPO studiji 11,1% trudnica je imalo samo jednu povišenu vrijednost glukoze, 3,95% ih je imalo povišene dvije vrijednosti GUK-a, a samo 1,1% istraživanih trudnica je imalo povišene sve tri vrijednosti (glukoza natašte, satna i dvosatna vrijednost). Dodatno, 1,7% istraživanih trudnica moralo je biti isključeno iz studije jer su im vrijednosti glukoze u plazmi bilo natašte ili dvosatne nakon OGTT-a kod uključivanja u studiju bile više od definiranih vrijednosti od 5,8 mmol/L natašte ili 11,1 mmol/L nakon 2 sata od OGTT-a. Tako računajući, sve testirane trudnice u HAPO studiji prema novim kriterijima, kada se zbroji postotak ukupno otkrivenih trudnica s GDM-om (16,1%) i njima pribroji one koje su isključene zbog definiranih ključnih kriterija (1,7 %) ukupni postotak trudnica s GDM-om u HAPO studiji je bio 17,8%.<sup>12</sup>

U zaključku se može reći da je vrijednost glukoze natašte i jednosatna vrijednost u OGTT-u dovoljna kako bi se najučinkovitije identificirale trudnice s gestacijskim dijabetesom. Učestalost porodne težine, C-peptida u pupkovini ili postotka udjela masti u tjelesnoj težini fetusa veća od 90 percentila bila je približno dvostruko veća kada je bilo koja vrijednost glukoze bila jednaka ili viša od graničnih vrijednosti. Učestalost preklampsije bila je dvostruko veća ukoliko su jedna ili više vrijednosti glukoze bile izjednačene ili prelazile graničnu vrijednost, a frekvencija prijevremenih poroda i primarnih carskih rezova bila je viša od 45%.

## Daljnje preporuke

### Mjerenje glukoze

U svrhu postavljanja točne dijagnoze i klasifikacije hiperglikemije u trudnoći klinički laboratoriji moraju mjeriti glukozu u venskoj plazmi ili serumu koristeći enzimatsku metodu s viskom točnošću i preciznošću. To uključuje pravilno uzimanje uzorka krvi i njegovu pripremu kako bi se smanjila mogućnost glikolize i omogućila točna laboratorijska analiza. Koncentracije glukoze u kapilarnoj krvi i venskoj plazmi se razlikuju i zbog toga se ne mogu izmjenjivati i zamjenjivati, a čimbenici konverzije netočno procjenjuju ekvivalentne vrijednosti.<sup>13</sup>

### Postupnik u praksi

Dvosatni OGTT test sa 75 grama glukoze provodi se tako da trudnica popije glukozu ujutro natašte nakon što prethodnu noć nije uzimala ni hranu niti tekućinu. Valja učiniti u svih trudnica u kojih nije prethodno postavljena dijagnoza ni manifestnog niti gestacijskog dijabetesa.

Manifestni dijabetes u trudnoći je kada je glukoza u plazmi natašte >7 mmol/L. Dijagnoza GDM-a se postavlja kada je jedna ili više vrijednosti jednaka ili veća od graničnih vrijednosti prikazanih u tablici graničnih vrijednosti. Normalni metabolizam glukoze je u slučaju kada su sve vrijednosti u OGTT-u niže od graničnih vrijednosti prikazanih u tablici graničnih vrijednosti.

Ove preporuke imaju višestruku primjenu. Postupnik naveden u prethodnoj tablici napokon će se primjenjivati u svim kliničkim situacijama u trudnoći i izvan trudnoće, kada se govori o primjeni OGTT-a sa 75 grama glukoze. U nekim regijama i zemljama, za razliku od Hrvatske, ova preporuka predstavlja zaista radikalnu promjenu u odnosu na dosadašnje stavove i način primjene i interpretacije OGTT-a. Valja testirati sve trudnice koje ne boluju od dijabetesa ili im on nije bio otkriven do vremena testiranja te one kojima nije bila postavljena dijagnoza GDM-a.

Prvo valja odrediti glukozu natašte, a potom između 24.–28. tjedna provesti OGTT sa 75 grama glukoze. Temeljito i iz korijena mijenja se strategija otkrivanja i dijagnoza hiperglikemije u trudnoći. U većini zemalja i područja u kojima će se promatrati ishod trudnoće prema postavljenim novim dijagnostičkim kriterijima i ponašati se u skladu s novom strategijom, rezultat će biti značajno povećan broj novootkrivenih hiperglikemijskih poremećaja u trudnoći. Ovakav rezultat je za očekivati i u skladu je s povećanom prevalencijom pretilosti i poremećaja metabolizma ugljikohidrata u općoj populaciji mladih odraslih osoba, kao i s izvješćima u kojim se prikazuje rastuća prevalencija gestacijskog dijabetesa i preegzistentnog dijabetesa u trudnica.

## Literatura

1. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676–82.
2. Köhl C. Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:B19.
3. Jovanovic L. The Norbert Freinkel Lecture: Glucose-mediated macrosomia: the over-fed fetus and the future, ADA 61st Scientific Session, Philadelphia, Pen, USA, June, 22–26, 2001.
4. King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl. 2):B9–B13
5. Berkowitz GS, Lapinski RH, Wein R, Lee D. Race/ethnicity and other risk factors for gestational diabetes. *Am J Epidemiol* 1992;135:965–73.
6. Harder T, Franke K, Kohlhoff R, Plagemann A. Maternal and paternal family history of diabetes in women with gestational diabetes or insulin-dependent diabetes mellitus type I. *Gynaecol Obstet Invest* 2001;51:160–4.
7. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278–85.
8. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979;28:1039.

9. WHO. Diabetes mellitus. Techn Report Series 1985;729: 9–17.

10. Beard RW, Gillmer MDG, Oakley NW, Gunn PJ. Screening for gestational diabetes. Diabetes Care 1980;3:468–71.

11. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Int J Gynaecol Obstet 2002;78:69.

12. HAPO Study Cooperative Research Group. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Pers-

son B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008;358:991–2002.

13. HAPO Study Cooperative Research Group, Nesbitt GS, Smye M, Sheridan B, Lappin TR, Trimble ER. Integration of local and central laboratory functions in a worldwide multicentre study: experience from the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Clinical Trials 2006;3: 397–407.

Članak primljen: 10. 05. 2010.; prihvaćen: 01. 06. 2010.

Adresa autora: Josip Đelmiš, Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb, Petrova 13, 10000 Zagreb, e-mail: josip.djelmis@zg.t-com.hr



## VIJESTI NEWS

### SLJEDEĆI SASTANCI – NEXT MEETINGS

Mjesto i datum Place and date	Naziv sastanka Name of the meeting	Informacije na adresu Informations to address
September 22–26 2010. Barcelona, Spain	Global Congress of Maternal and Infant's Health	Scientific Secretariat: MatresMundi, Barcelona, Calle Londres 6, p.8. E-mail: barcelona.2010matres-mundi.org; www.globalcongress2010.com
31. IX. – 3. X. 2010. Split, Solin Hotel »President«	XXV. Perinatalni dani »Ante Dražančić«	Anita Pavković, Klinika za ženske bolesti i porode, Spinčićeva 1, 21 000 Split; Tel. 021 556 451; E-mail: apavkovic@kbsplit.hr; damir@kbsplit.hr;
7.–9. October 2010 Bassano del Grappa	XXXII Alpe Adria Meeting of Perinatal medicine	E-mail: yoram.meir@aslbassano.it
23–26 October 2010 Copenhagen, Denmark	3 <sup>rd</sup> Congress of European Academy of Paediatric Societies	Kenes International, Geneve, Switzerland; E-mail: paediatrics@kenes.com; www.kenes.co/paediatrics
November 8–11, 2011 Punta del Este, Uruguay	10 <sup>th</sup> World Congress of Perinatal Medicine	E-mail: 10wcpm@personas.com.uy www.10wcpm.org
May 5–6, 2011 Dubrovnik, Inter-University Centre	»IanDonald« School Global Congress Recent Advances in Ultrasound in Obstetrics and Gynecology	http://wapm.info/Links Resources/WAPM Sister
May, 7 <sup>th</sup> Dubrovnik Inter-University Centre	»Erich Saling« School of Perinatal Medicine	Societies / Ian Donald School / tabid / 57 / Default