

Промена вредности параметара гликорегулације у гестациском дијабетес мелитусу у условима различитих приступа увођењу инсулинске терапије

Виолета Младеновић¹, Александар Ђукић¹, Мирјана Варјачић², Ђуро Мацут³

¹Центар за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Интерна клиника, Клинички центар, Крагујевац, Србија;

²Гинеколошко-акушерска клиника, Клинички центар, Крагујевац, Србија;

³Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Гестациски дијабетес мелитус (ГДМ) се дефинише као било који степен глукозне интолеранције с почетком или првим појављивањем током трудноће. Дијагноза ГДМ се поставља применом теста оптерећења глукозом (енгл. *oral glucose tolerance test – OGTT*) код свих жена с факторима ризика између 24. и 28. недеље гестације. Режим инсулинске терапије који се најчешће примењује је конвенционална интензивиранина инсулинска терапија у четири дневне дозе.

Циљ рада Циљ рада био је да се утврде промене параметара гликорегулације код трудница са ГДМ у условима различитих приступа увођењу инсулинске терапије.

Методе рада Студијска група се састојала од 50 трудница чији је налаз на *OGTT* указивао на поремећај нивоа ГДМ. Оне су сврстане у две групе у зависности од вредности профила гликемије и вредности *HbA1c*. Прва група обухватила је труднице које су у почетку лечене само хигијенско-дијететским режимом, а затим према вредностима профила гликемије и *HbA1c* у наредних неколико недеља и инсулинском терапијом. Друга група је обухватила труднице код којих је по постављању дијагнозе ГДМ одмах започето лечење инсулином.

Резултати У налазима *OGTT* забележена је статистичка разлика у просечним вредностима гликемије у 60. и 120. минути између две групе, која је била значајно већа у другој групи ($p=0,001$). Уочена је и разлика у просечним вредностима гликемије наташте и постпрандијалних гликемија између две групе, а већа је била код испитаница друге групе. Утврђена је статистички значајна разлика између две групе трудница за *HbA1c* на почетку ($5,1\pm 0,4\%$ према $5,42\pm 0,43\%$; $p=0,005$) и на крају терапије ($4,87\pm 0,29\%$ према $5,1\pm 0,39\%$; $p=0,018$).

Закључак Постигнута је задовољавајућа гликорегулација у обе испитиване групе.

Кључне речи: гестациски дијабетес; параметри гликорегулације; инсулинска терапија

УВОД

Гестациски дијабетес мелитус (ГДМ) се дефинише као било који степен глукозне интолеранције с почетком или првим појављивањем током трудноће. Дефиниција се примењује без обзира на то да ли се користи инсулин или само дијета у лечењу и уколико стање опстаје и после трудноће, јер то не искључује могућност да се непрепозната интолеранција глукозе испољила с трудноћом [1, 2]. ГДМ је обично благ и не угрожава живот труднице, али хипергликемија повећава морбидитет фетуса [3]. ГДМ се обично испољава у трећем триместру трудноће, када сазрева плацента [4]. Глукоза пролази плаценту и стимулише лучење инсулина код фетуса. Хипергликемија *in utero* је удружена с повећаном инсулинском резистенцијом [5]. Инциденција ГДМ је 0,15–15%, а кореспондира с преваленцијом дијабетеса типа 2 (Т2ДМ) и интолеранције глукозе (ИГТ) у одређеној популацији. Око

90% дијабетеса у трудноћи је класификован као ГДМ, 7% као претходно дијагностикован Т2ДМ, а 4% као Т1ДМ [6].

Дијагноза ГДМ се заснива на постојању барем две од следећих вредности гликемије након извођења теста оптерећења глукозом (енгл. *oral glucose tolerance test – OGTT*) са 100 грама глукозе код свих жена с факторима ризика, и обично се ради између 24. и 28. недеље гестације [7, 8]

- ниво гликемије наташте $>95 \text{ mg/dl}$ ($5,3 \text{ mmol/l}$);
- ниво гликемије после једног сата $>180 \text{ mg/dl}$ ($10,0 \text{ mmol/l}$);
- ниво гликемије после два сата $>155 \text{ mg/dl}$ ($8,6 \text{ mmol/l}$);
- ниво гликемије после три сата $>140 \text{ mg/dl}$ ($7,8 \text{ mmol/l}$) [9].

Најновији дијагностички критеријуми *IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy)* [1] из 2010. године, на

Correspondence to:

Viola MLADENOVIĆ
Centar za endokrinologiju,
dijabetes i bolesti metabolizma
Klinički centar Kragujevac
Zmaj Jovina bb, 34000 Kragujevac
Srbija
vikicam@ptt.rs

основу двочасовног *OGTT* са 75 грама глукозе, подразумевају да је задовољен барем један од следећих критеријума:

- ниво гликемије наташте $>92 \text{ mg/dl}$ ($5,1 \text{ mmol/l}$);
- ниво гликемије после једног сата $>180 \text{ mg/dl}$ ($10,0 \text{ mmol/l}$);
- ниво гликемије после два сата $>153 \text{ mg/dl}$ ($8,5 \text{ mmol/l}$).

Познато је да се развој дијабетичке фетопатије превенира спречавањем хипергликемије код труднице. Најзначајније у лечењу дијабетеса током трудноће јесте да се покуша одржавање гликемије код мајке што ближе нормалној вредности. Уколико контрола гликемије није стриктна, могу се развити деца која су крупна за свој гестациони узраст (тзв. *LGA* деца; енгл. *large for gestational age*) и метаболичке компликације. Уколико је контрола превише стриктна, учесталост значајних хипогликемија код мајке и развоја деце ситне за гестациони узраст (тзв. *SGA* деца; енгл. *small for gestational age*) може се повећати [10].

Режим инсулинске терапије који се најчешће примењује јесте конвенционална интензивирани инсулинска терапија хуманим инсулинима у четири дневне дозе (*cIIT*). Раније су се примењивале и фиксне комбинације кратког и средње-дугоделујућег хуманог инсулина у две дневне дозе, које данас имају ограничenu улогу [7]. Циљна вредност гликемије наташте је $70\text{--}90 \text{ mg/dl}$ ($3,9\text{--}5,0 \text{ mmol/l}$), а постпрандијалне гликемије $<120 \text{ mg/dl}$ ($<6,7 \text{ mmol/l}$), уз горњу прихватљиву границу од 135 до 140 mg/dl ($7,5\text{--}7,8 \text{ mmol/l}$) [11]. Не постоји сагласност о томе када треба започети лечење инсулином [10]. Два су приступа у иницијацији примене инсулина: када је ниво гликемије наташте већи од 90 mg/dl (5 mmol/l) у два или више мерења током две недеље, или када је постпрандијална гликемија већа од 120 mg/dl ($6,7 \text{ mmol/l}$) [13, 14]. *ACOG* (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) је предложио да гликемија наташте од 95 mg/dl ($5,3 \text{ mmol/l}$) буде критеријум за увођење или подешавање инсулинске терапије код жена са ГДМ [6, 15]. Циљ инсулинске терапије у ДМ је опонашање физиолошке секреције инсулина током дана [16]. За жене са ГДМ је значајно да постигну прихватљиве и чак нормалне вредности гликемије, укључујући и постпрандијалне гликемије, како би се смањио нежељени исход фетуса и мајке. Жене са ГДМ могу имати користи од примене брзоделујућег инсулинског аналога, јер би постигле бољу постпрандијалну гликемијску контролу. Примена аналога инсулина брзог дејства је безбедна, спречава настанак компликација код новорођенчета и значајно побољшава ниво постпрандијалне гликемије, док се о безбедности дугоделујућих аналога још воде расправе [16, 17]. Пролонгирање гестације после 38. недеље повећава ризик за феталну макрозимију, тако да се препоручује порођај током 38. недеље гестације [3]. Лоше контролисан дијабетес је удружен с пулмоналном и хепатичком незрелошћу фетуса, склоношћу ка синдрому респираторног дистреса и жутици [18].

Будући да је ризик за развој дијабетеса 50% и више код жена које су имале ГДМ, потребно је применити

OGTT са 75 грама глукозе шест недеља после порођаја, а затим понављати тестирање сваке две-три године ако је налаз нормалан. Према извештају *ADA* (*American Diabetes Association*), шест недеља након порођаја жена треба да буде рекласификована у неку од следећих категорија: 1) особа са дијабетесом; 2) особа с погоршаном гликемијом наташте (енгл. *impaired fasting glucose* – *IFG*); 3) особа с погоршаном толеранцијом глукозе (енгл. *impaired glucose tolerance* – *IGT*); или 4) особа нормалне гликемије [3, 19].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања био је да се утврде промене параметара гликорегулације код трудница са ГДМ у условима различитих приступа увођењу инсулинске терапије.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је обухватило жене лечене у Гинеколошко-акушерској клиници Клиничког центра у Крагујевцу код којих је применом *OGTT* прилагођеним за труднице дијагностикован поремећај толеранције гликозе нивоа ГДМ. Узети су анамnestички подаци (лична, гинеколошка и породична анамнеза, фактори ризика), након чега је започето лечење трудница с овим поремећајем. Критеријум за укључивање у испитивање био је позитиван резултат на *OGTT* после три сата са 100 грама глукозе. Критеријуми за укључивање инсулинске терапије били су: ниво гликемије наташте $\geq 5,3 \text{ mmol/l}$ и ниво постпрандијалне гликемије (после два сата) $\geq 6,7 \text{ mmol/l}$. Циљеви терапије биле су следеће вредности: гликемија наташте $4,1\text{--}5,3 \text{ mmol/l}$, гликемија пре оброка $4,4\text{--}6,1 \text{ mmol/l}$, гликемија постпрандијално (после два сата) $<6,7 \text{ mmol/l}$.

Студијска група се састојала од 50 трудних жена чији је налаз *OGTT*, према критеријумима *ADA*, указивао на поремећај нивоа ГДМ. Испитанице су сврстане у две групе у зависности од вредности параметара гликорегулације (профила гликемије и вредност *HbA1c*). Прва група обухватила је труднице којима је *OGTT* указивао на блажи поремећај толеранције гликозе у трудноћи (барем две вредности гликемије током теста – једнаке или благо повишене у односу на дијагностичке критеријуме за ГДМ), које су у почетку лечене само хигијенско-дијететским режимом (ХДР), а затим, према вредностима профила гликемије (који су мерени једном недељно) и *HbA1c* (први по постављању дијагнозе, а затим на четири недеље током трудноће) у наредних неколико недеља и инсулинском терапијом. Критеријум за укључивање инсулинске терапије била је вредност гликемије наташте $\geq 5,3 \text{ mmol/l}$ и вредност постпрандијалне гликемије $\geq 6,7 \text{ mmol/l}$. Друга група је обухватила труднице код којих је по постављању дијагнозе ГДМ одмах започето лечење инсулином. Критеријум за укључивање инсулинске терапије биле су барем две вредности гликемије током теста које су

значајно повишене у односу на дијагностичке критеријуме. Испитанице су се јављале на контролни преглед једном недељно с профилом гликемије (наташте и два сата после сваког главног оброка), док је вредност *HbA1c* одређивана сваке четири недеље. На основу вредности параметара гликорегулације – профила гликемије и вредности *HbA1c*, трудницама је укључивана инсулинска терапија у тренутку када се применом ХДР није даље постизала добра гликорегулација. ХДР и инсулинска терапија примењивани су до самог порођаја, уз препоруку да се трудница поново подвргне *OGTT* са 75 грама глукозе шест недеља после порођаја.

Статистичка анализа

Подаци су обрађени применом стандардног програмског пакета *SPSS* (верзија 10.0.1). У статистичкој анализи коришћени су χ^2 -тест, *ANOVA* и Студентов *t*-тест. Континуиране варијабле су представљене у виду средње вредности и стандардне девијације ($\bar{X} \pm SD$). У статистичкој обради су коришћени Спирманов (*Spearman*) коефицијент корелације (r_s), који квантификује односе међу варијаблима. Коришћена је мултиваријантна логистичка регресија. Вредност *p* мања од 0,05 сматрала се статистички значајном.

РЕЗУЛТАТИ

Просечна старост испитаница била је $31,26 \pm 4,4$ године (од 23 до 42 године): у првој групи $31,56 \pm 4,76$ година, а у другој групи $30,0 \pm 4,1$ година ($p=0,635$).

Од фактора ризика, најчешћи су били позитивна породична анамнеза за дијабетес (36%) и пушење (36%). Међу испитаницама 22 су биле прворотке (44%), другоротки је било 17 (34%), а трећеротки седам (14%).

У дијагностичким налазима *OGTT* утврђена је статистичка разлика у просечним вредностима гликемије у 60. и 120. минути између две групе трудница. У оба времена вредност гликемије била је статистички значајно већа у другој групи испитаница (Табела 1).

Уочена је статистички значајна разлика у просечним вредностима гликемије наташте ($5,27 \pm 0,78$ према $5,69 \pm 0,74$ *mmol/l*; $p=0,06$), као и у вредностима постпрандијалних гликемија ($6,35 \pm 0,64$ према $7,05 \pm 0,95$ *mmol/l*; $p=0,004$) између две групе испитаница на почетку терапије. Сви параметри гликорегулације били су статистички значајно виши код трудница друге групе (Табела 2). Забележена је статистички значајна разлика између две групе испитаница за параметар ретроградне гликорегулације – *HbA1c* ($5,1 \pm 0,4\%$ према $5,42 \pm 0,43\%$; $p=0,005$) на почетку терапије.

Утврђена је статистички значајна разлика у просечним вредностима постпрандијалне гликемије у време после ручка између две групе испитаница, које су на крају терапије биле значајно веће у другој групи ($5,15 \pm 0,6$ према $5,73 \pm 0,56$ *mmol/l*; $p=0,001$). За остале

параметре гликорегулације не постоји статистички значајна разлика у просечним вредностима гликемије (Табела 3). Забележена је и статистички значајна разлика између две посматране групе трудница за *HbA1c* ($4,87 \pm 0,29\%$ према $5,1 \pm 0,39\%$; $p=0,018$) на крају лечења инсулином.

Добијена је статистичка разлика у телесној маси новорођенчади у односу на тип терапије (3652 према 3520 g; $p=0,047$). Новорођенчад тежа од 4000 g (макрозомија) чешће су се рађала од мајки које су припадале другој групи (9/25) у односу на прву групу (3/25). Порођај је завршен вагинално код 37 трудница (74%), док се царским резом породило 13 жена (26%), и то шест

Табела 1. Вредности гликемије у дијагностичком *OGTT* (*mmol/L*)
Table 1. Values of glycemia in diagnostic *OGTT* (*mmol/L*)

<i>OGTT</i> (минут) <i>OGTT</i> (minute)	Прва група Group 1	Друга група Group 2	<i>p</i>
0	5.39±1.29	5.68±1.01	0.387
60	10.04±1.37	11.74±1.71	0.001
120	9.29±1.35	10.33±1.89	0.032
180	7.18±1.63	7.3±2.14	0.829

OGTT – Тест оптерећења глукозом
OGTT – Oral Glucosa Tolerance Test

Табела 2. Параметри гликорегулације на почетку терапије (*mmol/l*)
Table 2. Parameters of glycoregulation at the beginning of treatment (*mmol/L*)

Гликемија Glycemia		Прва група Group 1	Друга група Group 2	<i>p</i>
Гликемија наташте Fasting blood glucose		5.27±0.78	5.69±0.74	0.06
Постпрандијална гликемија Postprandial blood glucose	Доручак Breakfast	6.35±0.64	7.05±0.95	0.004
	Ручак Lunch	6.66±0.76	7.44±1.08	0.005
	Вечера Dinner	6.82±0.79	7.55±0.95	0.005
<i>HbA1c</i> (%)		5.1±0.4	5.42±0.43	0.005

Табела 3. Параметри гликорегулације последње недеље терапије инсулином (*mmol/l*)
Table 3. Parameters of glycoregulation at the last week of treatment (*mmol/L*)

Гликемија Glycemia		Прва група Group 1	Друга група Group 2	<i>p</i>
Гликемија наташте Fasting blood glucose		4.36±0.42	4.44±0.45	0.515
Постпрандијална гликемија Postprandial blood glucose	Доручак Breakfast	5.15±0.58	5.35±0.56	0.245
	Ручак Lunch	5.15±0.6	5.73±0.56	0.001
	Вечера Dinner	5.48±0.55	5.68±0.53	0.192
<i>HbA1c</i> (%)		4.87±0.29	5.1±0.39	0.018

из прве групе и седам из друге ($p > 0,05$). Велика телесна маса новорођенчета (≥ 4000 g) није утицала на начин завршетка порођаја (вагинални ≥ 4000 g, 9/3; царски рез < 4000 g, 28/10; $p = 0,624$).

ДИСКУСИЈА

Познато је да је ГДМ удружен с нежељеним здравственим исходом за мајку и за фетус, те да се овај ризик повећава са степеном хипергликемије код жена са ГДМ [20]. Лангер (*Langer*) и сарадници [21] су уочили да активно лечење ових трудница смањује нежељени исход трудноће. Наша студија је показала да је дијагноза ГДМ постављена у просеку у 26. недељи гестације, док је просечна старост трудница била $31,26 \pm 4,4$ године. Испитанице које су у почетку лечене применом ХДР биле су у просеку старије од оних којима је одмах укључен инсулин у терапију. У нашој студији позитивна породична анамнеза за Т2ДМ забележена је код чак 36% испитаница, док је код вишеротки претходни ГДМ као фактор ризика био заступљен код 14% трудница. Дијагностичким *OGTT* показано је да постоји значајна разлика у просечним вредностима гликемије у 60. и 120. минути између две групе трудница, тако да су испитанице друге групе одмах започеле лечење инсулином. Критеријум за иницијалну поделу испитаница на две групе биле су управо вредности гликемија на *OGTT* које су биле благо повишене (прва група) и вредности гликемија које су биле значајно више у односу на дијагностичке критеријуме (друга група), што је значило укључивање инсулинске терапије по постављању дијагнозе. Примена инсулина вршена је ради превенције макрозомије и компликација порођаја, као и смањења ризика по мајку и плод.

У последњих пет година јављају се значајни докази који се односе на повезаност гликемије мајке с растом фетуса и компликацијама трудноће. Како се повећава концентрација гликемије труднице, тако расте и ризик од макрозомије и других компликација. Резултати *IADIPS* и студије *HAPO* указују на учесталост дијагнозе ГДМ, а преваленција се повећава до 16–20% трудноћа, што је у складу и с епидемијом гојазности. Више гојазних трудница значи и више фетуса с ризиком [22].

Животни век еритроцита током трудноће скраћен је на око 90 дана, тако да ниво *HbA1c* у трудноћи одражава гликемијску контролу током неколико претходних недеља. Чешће мерење *HbA1c* током трудноће може се користити као водич за терапијску одлуку у трудноћи праћеној дијабетесом [23]. У нашем испитивању вредност овог параметра одређивана је једном месечно, од постављања дијагнозе ГДМ до краја трудноће.

Док концентрација гликемије наташте показује тренд снижавања како трудноћа одмиче, повећање нивоа гликемије после оброка је веће и дуготрајније услед нарушене искористљивости гликозе посредоване инсулином, супресије ендогеног стварања глукозе и неадекватног повећања нивоа инсулина у првој фази

инсулинске секреције [24]. У нашем истраживању је утврђена статистички значајна разлика у просечним вредностима гликемијског профила (како наташте, тако и постпрандијалних гликемија и *HbA1c*) на почетку терапије, док на крају лечења инсулином, пред порођај, није забележена статистички значајна разлика у просечним вредностима гликемијског профила између две групе, што указује на оптималну гликорегулацију током трудноће. Ова разлика у вредностима профила гликемије, као и *HbA1c*, првобитно нас је усмерила на поделу испитаница на оне које ће одмах по постављању дијагнозе примати инсулин и на оне које ће у почетку бити подвргнуте ХДР, а касније и примени инсулина према недељним вредностима гликемије.

Лангер и сарадници [25] су објавили резултате проспективне рандомизираних студија на 2.450 жена са ГДМ у којој су поредили ефекте примене конвенционалне (субоптималне) и интензивне инсулинске терапије. У обе посматране групе утврђени су нижи перинатални морталитет у односу на 4.922 труднице без ГДМ (контролна група). У групи испитаница које су примале интензивну инсулинску терапију ниво гликемије је одређиван седам пута дневно, а исход у односу на контролну групу био је сличан, док је у групи испитаница које су лечене конвенционалном инсулинском терапијом концентрација гликемије мерена само четири пута дневно и забележен је значајно већи проценат завршавања трудноће царским резом и развојем макрозомије. Интензивно надгледање водило је до тога да су труднице узимале веће дозе инсулина (до 90 J дневно) и имале нижи проценат царског реза и макрозомије. Супротно наведеној, у студији *Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project* [26] утврђено је смањење степена макрозомије, али не и степена царског реза код 145 жена лечених интензивном инсулинском терапијом. Раније се инсулин чешће примењивао у две дневне дозе. Недавне студије су поредиле ефекте примене инсулина у две и четири дневне дозе и није забележена разлика у проценту завршавања трудноће царским резом, настанку макрозомије, дисточије рамена, превременог порођаја или неонаталне хипогликемије. Током интензивног лечења инсулином уочени су већи проценат хипогликемије код мајки (17%) и мања инциденција жутице и хипогликемије код новорођенчади [27].

Најубедљивији подаци о ефектима терапије ГДМ потичу из студије *ACHOIS* [11], где је испитивано 1.000 трудница које су испуниле критеријуме за ГДМ и које су сврстане у две групе: оне које су надгледане уобичајеним протоколом (применом само ХДР, ређе самоконтроле) и оне које су интензивно надгледане и лечене (чешће самоконтроле – једном недељно, по потреби примена инсулина). Циљ је био да се постигну вредности гликемије наташте до $5,5$ mmol/l, а два сата након оброка до $7,0$ mmol/l. Резултати ове студије су показали смањење учесталости тешких перинаталних исхода (смрт фетуса, дисточија рамена, преломи костију, парализа нерва) са 4% (у првој групи) на 1% (у другој групи), као и смањење телесне масе детета на

рођењу, макрозомије и рађања LGA детета. Показано је да интензивно лечење ГДМ смањује тешки перинатални морбидитет и побољшава квалитет живота и здравље ових жена [11, 22].

Пешон (*Persson*) и сарадници [28] су испитивали 202 жене са ГДМ које су лечене применом само ХДР или ХДР уз инсулин. Групи испитаница лечених само применом ХДР (14%) инсулин је додат у терапију када су нивои гликемије премашили одређене вредности. Учесталост макрозомије је била релативно ниска и није се разликовала у две групе. Једна епизода неонаталне хипогликемије или више њих забележено је код 30 новорођенчади у „ХДР“ групи и код 40 у „инсулинској“ групи. Наведени резултати су у складу с налазима наше студије, у којој је терапија инсулином увођена у тренутку када се применом ХДР није даље постигла добра гликорегулација. Дрексел (*Drexel*) и сарадници [29] су разматрали превенцију перинаталног морбидитета строгом метаболичком контролом. Инсулинска терапија је укључена без постепеног увођења дијете ако је барем једна вредност током *OGTT* била већа од 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Када је ниво гликемије прелазио прихватљиву вредност код трудница на ХДР, у терапију је укључиван инсулин. Учесталост макрозомије није се разликовала код интензивно лечених трудница са ГДМ у поређењу са контролном групом здравих испитаница, док је учесталост макрозомије у групи трудница са ГДМ које су мање интензивно лечене била значајно виша. У нашем истраживању показано је да је учесталост макрозомије у другој групи чешћа (9/25) него у првој (3/25). Показана је и разлика у телесној маси новорођенчади у односу на тип терапије (3652 g према 3520 g). Ови резултати се могу објаснити већим бројем хипогликемијских епизода, изостанком одговарајуће самоконтроле и непридржавањем терапијских препорука у потпуности код појединих трудница које су од почетка примале инсулин. У обе групе испитаница уочено је значајно смањење вредности *HbA1c*, чиме је постигнута задовољавајућа гликорегулација.

Неке студије су показале да је жена са ГДМ изложена два пута већем ризику од нежељеног исхода код новорођенчета [5]. Ефекти хипергликемије код мајке су удружени с развојем метаболичких проблема, укључујући настанак Т2ДМ код потомства [30].

ЗАКЉУЧАК

ГДМ је веома чест поремећај у трудноћи, посебно код жена с факторима ризика. Одговарајуће лечење ових трудница у значајној мери смањује ризик за развој компликација, како код мајке, тако и код плода. Наша искуства показују да је општа популација недовољно информисана о ГДМ. Новији критеријуми за дијагнозу ГДМ су све оштрији, што знатно повећава инциденцију ГДМ, премда још није постигнута сагласност око скрининга и дијагностичких критеријума. У нашем истраживању, у условима различитих приступа увођењу инсулинске терапије, постигнута је задовољавајућа гликорегулација у обе испитиване групе. У налазу *OGTT* уочена је статистичка разлика у просечним вредностима гликемије у 60. и 120. минути, као и у просечним вредностима гликемије на таште, постпрандијалних гликемија и *HbA1c* између две групе испитаница, с тим да је била значајно већа у другој групи. Забележена је и значајна разлика између две групе трудница за *HbA1c* на почетку и на крају терапије.

Потребно је да се свим женама с факторима ризика благовремено предложи тестирање, а онима с претходним ГДМ да се саветује редовна провера толеранције на глукозу, липидног профила, телесне масе и крвног притиска. На тај начин би се успоставио континуирани програм надгледања ових жена. Свакако су неопходна даља истраживања, како би се испитао утицај различитих видова интензивне терапије у ГДМ на индивидуални краткорочни и дугорочни исход новорођенчета и мајке.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2010; 33(3):676-82.
2. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1998; 21(Suppl 2):B161-7.
3. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26:55-20.
4. Albareda M, Caballero A, Badell G, Piquer S, Ortiz A, de Leiva A, et al. Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26:1199-205.
5. Ryan EA. Diagnosing gestational diabetes. *Diabetologia*. 2011; 54:480-6.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Gestational diabetes (Reaffirmed 2008.) *Obstet Gynecol*. 2001; 98:525-38.
7. Lazarus J. Medical disorders in pregnancy. In: Warrell D, Cox T, Benz E, Edward J. *Oxford Textbook of Medicine*. 4th ed. London: Oxford University Press; 2003. p.1352-70.
8. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004; 27(Suppl 1):S88-90.
9. O'Sullivan JB, Mahan C. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*. 1964; 13:278-85.
10. Combs A, Moses R. Aiming at new targets to achieve normoglycemia during pregnancy. *Diabetes Care*. 2011; 34:2331-2.
11. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al; for Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005; 352:2477-86.
12. Aronovitz A, Metzger BE. IV gestational diabetes mellitus. *ACP Medicine*. 2006; 29:5-7.
13. Major CA, Henry MJ, De Veciana M, Morgan MA. The effects of carbohydrate restriction in patients with diet-controlled gestational diabetes. *Obstet Gynecol*. 1998; 91:600-4.
14. Gabbe SG, Graves CR. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003; 102:857-68.
15. Hawkins JS. Glucose monitoring during pregnancy. *Curr Diab Rep*. 2010; 10:229-34.

16. Neshor R, Cerasi E. Modeling phasic insulin release: immediate and time-dependent effects of glucose. *Diabetes*. 2002; 51(Suppl 1):S53-9.
17. Hirsch I. Insulin analogs. *N Eng J Med*. 2005; 352:174-83.
18. Coustan DR. Delivery time, mode and management. In: Reece EA, Coustan DR, editors. *Diabetes Mellitus in Pregnancy*. New York: Churchill Livingstone; 1998. p.234-55.
19. Stotland NE, Caughey AB, Breed EM, Escobar GJ. Risk factors and obstetric complications associated with macrosomia. *Int J Gynecol Obstet*. 2004; 87:220-6.
20. Ogonowski J, Miazgowski T, Homa K, Celewicz Z, Kuczynska M. Low predictive value of traditional risk factors in identifying women at risk for gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007; 2:1-6.
21. Langer O, Rodriguez D, Xenakis EMJ, McFarland MB, Berkus MD, Arrendondo F. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 170:1036-47.
22. Lindsay RS. Gestational diabetes: cost and consequences. *Diabetologia*. 2011; 54:227-9.
23. Jovanovic L, Savas H, Mehta M, Trujillo A, Pettit D. Frequent monitoring of A1C during pregnancy as a treatment tool to guide therapy. *Diabetes Care*. 2011; 34:53-4.
24. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003; 19:259-70.
25. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192:989-97.
26. Sermer M, Naylor CD, Farine D, , Kenshole AB, Ritchie JW, Gare DJ, et al. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project: a preliminary review. *Diabetes Care*. 1998; 21(Suppl 2):B33-42.
27. Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, Shalev E. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomized controlled trial. *BMJ*. 1999; 319(7219):1223-7.
28. Persson B, Strangenberg M, Hansson U, Nordlander E. Gestational diabetes mellitus (GDM): comparative evaluation of two treatment regimens, diet versus insulin and diet. *Diabetes*. 1985; 34(Suppl 2):101-3.
29. Drexel H, Bicher A, Sailer S, , Breier C, Lisch HJ, Braunsteiner H, et al. Prevention of perinatal morbidity by tight metabolic control in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1988; 11:761-8.
30. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2008; 31:340-6.

Changes in Parameters of Glycoregulation in Gestational Diabetes Mellitus Patients with Different Approach to Insulin Therapy Introduction

Violeta Mladenović¹, Aleksandar Djukić¹, Mirjana Varjačić², Djuro Macut³

¹Department of Endocrinology, Clinic for Internal Medicine, Clinical Center, Kragujevac, Serbia;

²Clinic for Gynecology and Obstetrics, Clinical Center, Kragujevac, Serbia;

³Clinic for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as any degree of glucose intolerance with onset or first recognition during pregnancy. The diagnosis of GDM is made by performing the oral glucose tolerance test (OGTT) in women with risk factors, usually during 24th to 28th week of gestation. The most common used insulin therapy regime is a conventional intensive insulin therapy with four daily doses.

Objective The aim of our study was to determine the changes in parameters of glycoregulation in GDM patients with different approach to the introduction of insulin therapy.

Methods Study group consisted of 50 pregnant women divided into two groups depending on the parameters of glycoregulation (glycemic profile and HbA1). Group 1 consisted of pregnant women initially treated with diet only and then, according to

glycemic profile and HbA1 profile, in the next few weeks with insulin therapy. Group 2 were pregnant women who were treated with insulin therapy immediately after GDM diagnosis.

Results There was a statistically significant difference in mean glycemia values in the 60th and 120th minute between the two groups ($p=0.001$). There was a difference in mean value of fasting blood and postprandial glucose between the two groups; it was higher in Group 2. There was a statistically significant difference between the two groups in HbA1c value at the beginning ($5.1\pm 0.4\%$ vs. $5.42\pm 0.43\%$, $p=0.005$) and at the end of therapy ($4.87\pm 0.29\%$ vs. $5.1\pm 0.39\%$, $p=0.018$).

Conclusion Satisfactory glycoregulation was achieved in both studied groups.

Keywords gestational diabetes; parameters of glycoregulation; insulin therapy

Примљен • Received: 18/07/2011

Ревизија • Revision: 24/11/2011

Прихваћен • Accepted: 22/12/2011