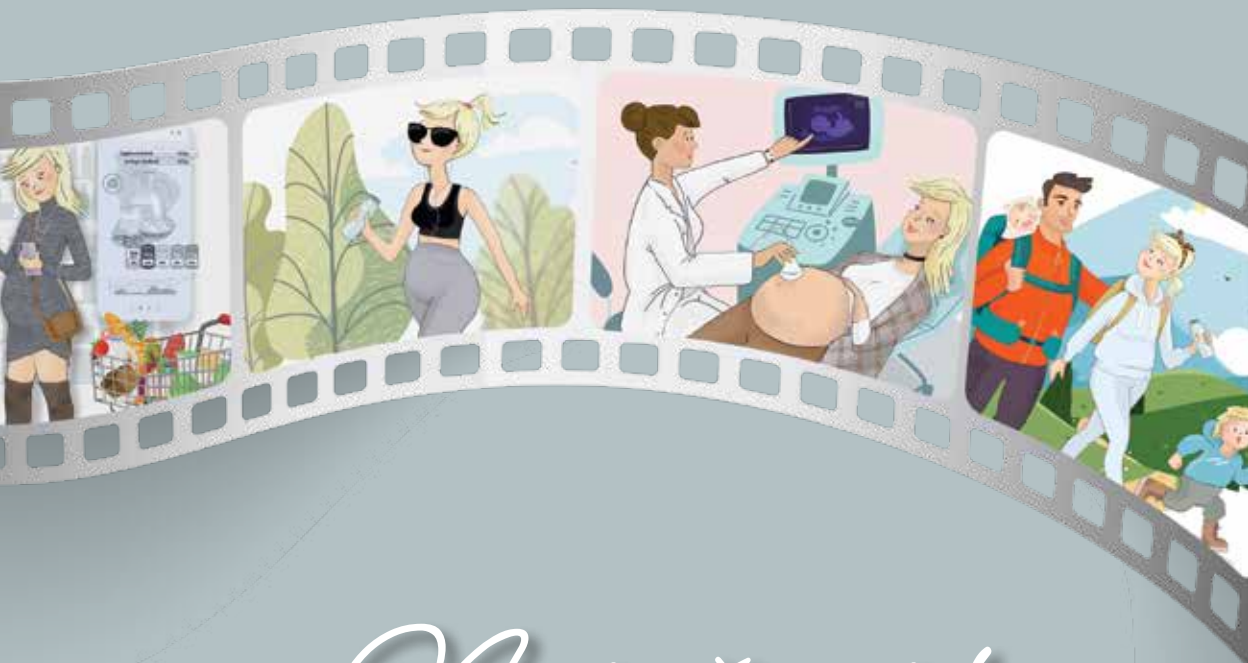




REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE

Univerza v Ljubljani
Medicinska fakulteta



Nosečnostna **SLADKORNA BOLEZEN**

Izbrana poglavja

DRAŽENKA PONGRAC BARLOVIČ
LILI STEBLOVNIK



REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE

Univerza v Ljubljani
Medicinska fakulteta



Nosečnostna SLADKORNA BOLEZEN

Izbrana poglavja

DRAŽENKA PONGRAC BARLOVIČ
LILI STEBLOVNIK

Nosečnostna sladkorna bolezen

Izbrana poglavja

Katedra za ginekologijo in porodništvo in Katedra za interno medicino Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani sta izdano knjigo prepoznali kot dodatno študijsko gradivo za področje ginekologije in porodništva ter interne medicine.

Urednici:	izr.prof.dr. Draženka Pongrac Barlovič, dr.med., mag. Lili Steblovnik, dr.med.
Strokovna recenzija:	doc.dr. Andrej Zavratnik, dr.med., izr.prof.dr. Špela Smrkoj, dr.med.
Izdajatelj:	Katedra za ginekologijo in porodništvo Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Ilustracije:	Barbara Kralj
Oblikovanje in priprava za tisk:	Barbara Kralj, Prelom d.o.o.
Tisk:	Prelom, d.o.o.
Naklada:	500 izvodov
Založnik:	Diabetološko združenje Slovenije
Ljubljana, 2022	

Izdajo učbenika je delno financiralo Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije. To delo je izdano pod licenco CC BY-NC-ND. Dovoljeno je distribuiranje dela v nespremenjeni obliki in v nekomercialne namene pod pogojem, da se ustrezno navede avtorstvo.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana
616.379-008.64-055.26(082)

NOSEČNOSTNA sladkorna bolezen : izbrana poglavja / [urednici] Draženka Pongrac Barlovič, Lili Steblovnik ; [ilustracije Barbara Kralj]. - Ljubljana : Diabetološko združenje Slovenije, 2022

ISBN 978-961-93073-4-2
COBISS.SI-ID 98564867

Nosečnostna sladkorna bolezen je diagnoza, s katero se sreča veliko mladih, do tistega trenutka največkrat povsem zdravih žensk. S to diagnozo se soočajo ženske z večjo ali z manjšo težo, z visoko ali nižjo izobrazbo, zaposlene ali nezaposlene. Nobena si ne želi te diagnoze, vse pa si želijo dobrih izidov nosečnosti, zase in za svojega dojenčka.

Od diagnoze do dobrih izidov te ženske srečajo veliko zdravstvenih strokovnjakov – v ginekoloških in diabetoloških ambulantah, v ambulantah družinske medicine, fizioterapije, pediatrije in še kje. Vsi mi si želimo, da bi ženskam ponudili verodostojne informacije. Na način, ki ga potrebujejo.

Področje nosečnostne sladkorne bolezni se v zadnjih letih hitro razvija, potekajo živahne razprave o izsledkih številnih raziskav. Na podlagi teh redno prilagajamo in optimiziramo obravnavo žensk z nosečnostno sladkorno boleznijo tudi v Sloveniji. V pričujočih poglavjih so zato zbrane strokovne osnove, nastale na temelju slovenskih smernic o obravnavi sladkorne bolezni v nosečnosti, ki so prestale številna strokovna reševanja vseh strok, tesno povezanih z obravnavo nosečnic s sladkorno boleznijo.

Pomen, ki ga ima nosečnostna sladkorna bolezen za ohranjanje zdrave družbe je prepoznalo tudi Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije in z odobritvijo projekta »Razvoj, pilotiranje, evalviranje in implementacija edukacijskih programov ob zdravljenju sladkorne bolezni na primarnem nivoju zdravstvenega varstva (v diabetoloških ambulantah)« delno financiralo nastanek učbenika. Z željo, da bodo besede vseh nas, ki se srečujemo z ženskami z nosečnostno sladkorno boleznijo, postajale vse bolj usklajene in zaupanja vredne. Za ohranjanje zdravja nosečnic, njihovih otrok in cele družine, tako med nosečnostjo kot tudi po njej.

Draženka Pongrac Barlovič



Izbrana poglavja o nosečnosti sladkorni bolezni združujejo sodobno znanje in vedenje cele palete strokovnjakov, ki se ukvarjamo z nosečnicami s sladkorno boleznijo. Dobra povezanost ginekologov in porodničarjev z diabetologi je v Sloveniji že tradicionalna, na to smo ponosni, kot tudi na dobro sodelovanje celotnega tima strokovnjakov, ki svetujejo o prehrani, telesni aktivnosti, ponujajo psihološko podporo in tako omogočajo dobre perinatalne rezultate.

Sledenje svetovnim trendom, raziskavam, posledicam spreminjajočega se sveta nas ves čas sili iz ravnotežja in nas sooča s strokovnimi vprašanji, na katera poskušamo podati skupne odgovore. Prav na področju nosečnostne sladkorne bolezni medicina nima vseh končnih odgovorov, zato so toliko bolj pomembni dogovori sodelujočih strokovnjakov in redno preverjanje rezultatov.

V zadnjih letih smo se soočili s porastom števila nosečnic z diagnozo nosečnostne sladkorne bolezni. Večina teh nosečnic nima bolezenskih težav, po spodbudi za

spremembo izbora prehrane in telesno aktivnost, je nosečnost nezapletena in nas diagnoza le opozori na pomembnost zdravega načina življenja za telo. Svetovanje nosečnicam z diagnozo nosečnostna sladkorna bolezen naj bo individualizirano in prilagojeno glede na tveganja za zaplete, z zavedanjem psihološkega bremena diagnoze za nosečnico.

Za opredelitev razlogov za porast nosečnostne sladkorne bolezni poskušamo razumeti presnovne procese in patofiziološke mehanizme, vpliv debelosti, kot sodobne bolezni in sodobnega načina življenja s premalo gibanja. Koliko so k porastu incidence prispevali spremenjeni kriteriji za diagnostiko in kako pravilni so, je odprto vprašanje za prihodnost. Naša skrb, dogovorjeni in sprejeti načini vodenja nosečnostne sladkorne bolezni pa ostajajo in pomembno je, da razumemo zakaj je naš trud potreben, kako povišane glikemije vplivajo na plod, nosečnico in porod ter dolgoročno zdravje tako mame kot otroka. V izbranih poglavjih se dotaknemo tudi drugih oblik sladkorne bolezni pri nosečnicah, že prej prisotne kronične bolezni, ki nosečnico in njene potomce izpostavlja drugačnim tveganjem za zaplete v nosečnosti, ob porodu in kasneje v življenju.

Knjigi želim veliko radovednih bralcev, ki jih bo prebrano sililo iz ravnotežja in bodo stremeli k napredku razumevanja, izboljšanju vodenja in zdravljenja ter končno, zdravju žensk in otrok.

Lili Steblovnik



»Ni važno ali bo fantek ali punčka, le da bo dete zdravo«. Dobro podkovana, multidisciplinarna obravnava nosečnostne sladkorne bolezni dodaja pomemben kamenček v mozaik k uresničitvi te iskrene starševske želje. Knjiga zagotavlja celovit pregled področja nosečnostne sladkorne bolezni in jo priporočam v poglobljeno branje vsem, ki so željni znanja s tega področja, še posebej pa multidisciplinarnim timom, ki se v Sloveniji ukvarjajo z nosečnostno sladkorno boleznijo.

Doc.dr. Andrej Zavratnik, dr.med., spec.interne medicine

Novi slovenski učbenik Nosečnostna sladkorna bolezen povezuje dve stroki, porodništvo in diabetologijo, ki sta pri obravnavi nosečnostne sladkorne bolezni neločljivi, v učbenikih pa običajno strogo ločeni. Povezuje babice, medicinske sestre, zdravnike, dietetike, fizioterapevte in številne druge strokovnjake, ki skupaj obvladujejo obravnavo nosečnostne sladkorne bolezni. Poglavja v učbeniku so skrbno izbrana, vsebine tekoče prehajajo iz ene v drugo, zato si urednici in avtorji zaslužijo vse pohvale ter pozornost širše strokovne javnosti.

Izr. prof. dr. Špela Smrkolj, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva

Gabrijela Bržan Šimenc, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Melita Cajhen, prof. zdr. vzg., univ. dipl. teol., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, UKC Ljubljana

Polona Gerčar Vičič, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, Zdravstveni dom Tolmin

Barbara Jemec Zalar, dr. med., spec.druž.med., Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Jana Komel, dr. med., spec. interne medicine, Zdravstveni dom Koper, Diabetološka ambulanta

doc. dr. **Mojca Lunder**, dr. med., spec. interne medicine, Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, UKC Ljubljana

Helena Mole, dr. med., spec. pediatrije, Pediatrija Helena Mole

Ana Munda, mag. psih., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, UKC Ljubljana

dr. **Polona Pečlin**, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Anica Peršak, viš. med. sestra, Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, UKC Ljubljana

doc. dr. **Sergej Pirkmajer**, dr. med., Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

izr. prof. dr. **Draženka Pongrac Barlovič**, dr. med., spec. interne medicine, Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, UKC Ljubljana; Medicinska fakulteta v Ljubljani, Univerza v Ljubljani

Eva Skuk, dr. med., specializantka ginekologije in porodništva, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Ana Spirovska, dr. med., spec. pediatrije, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

mag. **Lili Steblovnik**, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

doc. dr. **Darija Ščepanović**, viš. fiziot., Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

ATP – adenzin trifosfat

DNK – deoksiribonukleinska kislina

EPO – eritropoetin

HbA1c – glikiran hemoglobin

HIE – hipoksično-ishemično encefalopatijo

IADPSG – The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

IS-CGM – sistem za občasno odčitavanje glukoze v medceličnini (angl. intermittent system for continuous glucose monitoring ali flash glucose monitoring)

ITM – indeks telesne mase

LADA – latentna avtoimunska sladkorna bolezen v odrasli dobi (angl. latent autoimmune diabetes of adults)

LGA – otroci, rojeni preveliki za gestacijsko starost (angl. large for gestational age)

MBG – mejna bazalna glikemija

MTG – motena toleranca na glukozo

MODY – monogenska sladkorna bolezen (angl. monogenic diabetes of the young)

NSB – nosečnostna sladkorna bolezen

NIJZ – Nacionalni inštitut za javno zdravje

OGTT – oralno glukozni tolerančni test

PIS RS – Perinatalni informacijski sistem Republike Slovenije

RT-CGM – sistem za neprekinjeno merjenje koncentracije glukoze v medceličnini (angl. real-time continuous glucose monitoring)

SB – sladkorna bolezen

SGA – otroci, rojeni premajhni za gestacijsko starost (angl. small for gestational age)

TAR – čas, preživet nad ciljnim območjem koncentracije glukoze (angl. time above range)

TBR – čas, preživet pod ciljnim območjem koncentracije glukoze (angl. time below range)

TIR – čas, preživet v ciljnim območju koncentracije glukoze (angl. time in range)

03

Uvodne besede urednic

09

Presnovni procesi in energijska
bilanca v nosečnosti

24

Patofiziološki temelji nosečnostne
sladkorne bolezni

42

Vpliv nosečnostne sladkorne
bolezni na plod

56

Debelost in nosečnost

69

Telesna masa in ženska z
nosečnostno sladkorno boleznijo

D I A G N O S T I K A

75

Zgodovina presejanja na
nosečnostno sladkorno bolezen v
Sloveniji

82

Postopki presejanja za
nosečnostno sladkorno bolezen
s praktičnimi nasveti

91

Ko sladkorna bolezen v
nosečnosti ni nosečnostna
sladkorna bolezen

Z D R A V L J E N J E

100

Samovođenje pri ženski
z nosečnostno sladkorno
boleznijo

106

Prehrana pri ženski z
nosečnostno sladkorno
boleznijo

126

Telesna dejavnost pri ženski
z nosečnostno sladkorno
boleznijo

136

Farmakološko zdravljenje
nosečnostne sladkorne bolezni

142

Novejše tehnologije za zdravljenje
sladkorne bolezni in nosečnostna
sladkorna bolezen

SPREMLJANJE MED
NOSEČNOSTJO, POROD
IN POPORODNO
OBDOBJE

150

Nosečnica z nosečnostno
sladkorno boleznijo v Sloveniji ter
kdaj in kako naj rodi

161

Vodenje nosečnosti pri
nosečnostni sladkorni bolezni

168

Novorojenček matere z
nosečnostno sladkorno boleznijo

178

Spremljanje ženske z nosečnostno
sladkorno boleznijo po porodu

188

Psihološki vidiki oskrbe nosečnic z
nosečnostno sladkorno boleznijo

*Presnovni procesi
in energijska bilanca
v nosečnosti*

|

SERGEJ PIRKMAJER

POVZETEK

V nosečnosti se pospešijo anabolični procesi, energijska bilanca postane pozitivna, ob tem plod, posteljica in materina tkiva rastejo in se ustvarjajo dodatne zaloge energije. Zaradi rasti in zvečanja mase tkiv se poveča tudi presnovna intenziteta oziroma celokupna poraba energije. Za rast novih tkiv, skladiščenje energije in zadostno preskrbo z energijo, so potrebna dodatna hranila, ki jih nosečnica zaužije s hrano. Če se na primer ženski do konca nosečnosti telesna masa poveča za približno 14 kg, je za to potrebnih dodatnih ≈ 90.000 kcal. Spremembe v presnovnih potrebah in vnosu hrane so sprva zanemarljivo majhne, vendar se postopno vztrajno stopnjujejo in dosežejo vrh v drugi polovici nosečnosti, še zlasti v tretjem trimesečju, ko je dnevna potreba po energiji za bazalno presnovo, rast tkiv in tvorbo energijskih zalog lahko povečana kar za 500 kcal. Čeprav so spremembe v energijski presnovi pomembne, je za žensko, ki pred nosečnostjo porabi približno 2300 kcal dnevno, povečanje dnevnih potreb po energiji celo v zadnjem trimesečju relativno majhno in nikakor ne zahteva podvojitve vnosa hrane oziroma da bi »jedla za dva«. V poglavju so najprej opisana nekatera splošna načela delovanja energijske presnove, čemur sledi opis sprememb energijske bilance v nosečnosti. Poudarek je na mehanizmih, ki v nosečnosti zvečajo porabo energije, tvorbo energijskih zalog in vnos hrane.

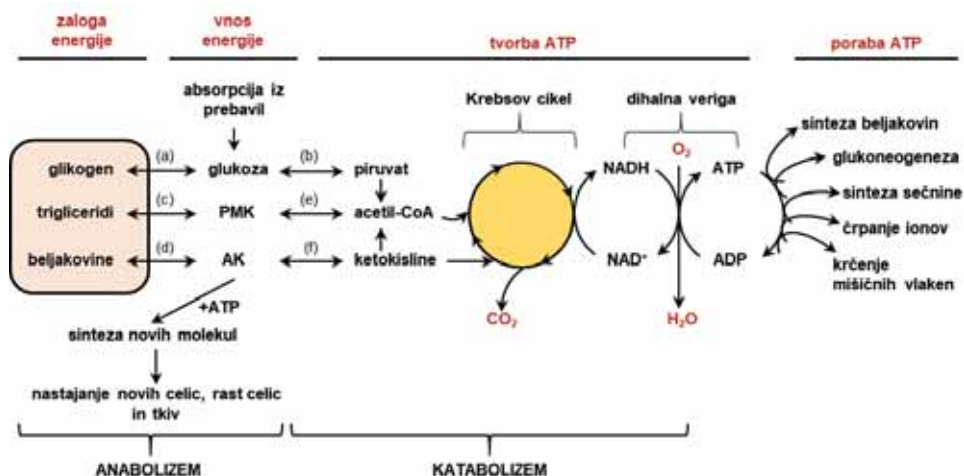
Ključne besede: presnova, energijska bilanca, rast tkiv, energijske zaloge, anabolizem, katabolizem

Splošna načela delovanja energijske presnove

Procesi, ki omogočajo nastajanje ATP

Celice za svoje delovanje potrebujejo energijo v obliki ATP. Proces, ki na ravni celega telesa porabijo veliko ATP, so na primer transport ionov Na^+ , K^+ in Ca^{2+} , krčenje skeletnih mišic in srca, sinteza novih beljakovin, glukoze (glukoneogeneza) in sečnine (Slika 1). Celice ATP večinoma pridobijo v oksidativnih kataboličnih procesih, v katerih se makrohranila oksidirajo do ogljikovega dioksida in vode (Slika 1). Izjema so le celice, ki energijo pretežno ali izključno pridobivajo v procesu anaerobne glikolize in torej za tvorbo ATP ne potrebujejo kisika. Splošno enačbo energijskega metabolizma lahko zato poenostavljeno zapišemo kot: $\text{X} + \text{O}_2 \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{ATP}$, kjer X predstavlja ogljikove hidrate, maščobe ali beljakovine. Pri popolni razgradnji beljakovin oziroma aminokislin nastane tudi sečnina, kar smo na tem mestu zaradi poenostavitve izpustili. Temeljni vir energije so ogljikovi hidrati in maščobe, beljakovine so predvsem vir esencialnih aminokislin, ki so potrebne za sintezo

telesnih beljakovin. Tudi maščobe niso samo vir energije; z njimi namreč zaužijemo esencionalne maščobne kisline, kot sta linolenska in linolna kislina. Iz mikrohranil, kot so vitamini in minerali, neposredno ne moremo pridobiti energije, vendar so pomembna za delovanje presnove. Pri pomanjkanju niacina (vitamina B₃) je na primer moten nastanek nikotinamidadenindinukleotida (NAD), ki je nujno potreben za oksidacijo hranil (Slika 1).



Slika 1. Celice za pridobivanje energije v kataboličnih procesih uporabijo hranila, ki prihajajo iz energijskih zalog ali – med absorpcijo – neposredno iz prebavne cevi. Shranjena makrohranila se v procesu glikogenolize (a), glikolize (b), lipolize (c) in proteolize (d) razgradijo do piruvata, prostih maščobnih kislin (PMK) in aminokislin (AK), ki se v nadaljnjih reakcijah v mitohondriju pretvorijo v acetil-CoA. Puščica (e) prikazuje β-oksidacijo in puščica (f) transaminacijo oziroma deaminacijo. Acetil-CoA vstopa v Krebsov cikel, v katerem med drugim nastane CO₂ in NADH, ki prenese elektrone v dihalno verigo. V dihalni verigi se elektroni prenesejo na kisik (O₂), pri čemer nastane voda (H₂O), pri tem sproščena energija se porabi za sintezo ATP iz ADP. Glede na način pridobivanja ATP so izjema glikolitična tkiva, kot so na primer eritrociti, sredica ledvic ali bela mišična vlakna, ki ATP delno ali v celoti pridobijo v procesu anaerobne glikolize in pri tem torej ne potrebujejo kisika. ATP je med drugim potreben za črpanje ionov, krčenje mišičnih vlaken, sintezo beljakovin, glukoze (glukoneogeneza) in sečnine. Za razliko od katabolizma, pri katerem ATP nastaja, se v anaboličnih procesih, kot je tvorba energijskih zalog ali rast tkiv, ATP porablja. Prirejeno po: (1).

Presnovni cikel: tvorba in poraba energijskih zalog

Substrate oziroma hranila, iz katerih celice pridobijo ATP (Slika 1) v telo vnesemo s hrano. Ker se prehranjujemo samo občasno, celice pa ATP potrebujejo ves čas, je presnova urejena tako, da se po obroku (absorptivno obdobje) viški hranil shranijo v energijskih zalogah (Slika 2). Zaloge predstavljajo vir hranil v obdobjih med obroki, ko absorpcija v

prebavilih ne poteka (postabsorptivno obdobje). Energija, ki jo vnesemo s hrano, ni neposredno uporabna; hrano je treba najprej prebaviti oziroma razgraditi do oblike, ki jo je v tankem črevesu mogoče absorbirati v kri. Kompleksni ogljikovi hidrati, kot sta škrob in glikogen, in disaharidi, kot sta saharoza (kuhinjski sladkor) in laktoza (mlečni sladkor), se tako razgradijo in nato absorbirajo v kri v obliki enostavnih sladkorjev, kot so glukoza, fruktoza oziroma galaktoza. Maščobe (trigliceridi) se razgradijo na maščobne kisline in monogliceride, ki v črevesnih celicah ponovno tvorijo trigliceride in nato v obliki lipoproteinskih delcev hilomikronov vstopijo v limfo, prek katere se izločijo v krvni obtok. Beljakovine se v prebavni cevi razgradijo in nato absorbirajo v obliki aminokislin. Absorbirana hranila se s krvjo razporedijo po telesu in se delno porabijo za pridobivanje energije, energijski viški pa se shranijo v obliki glikogena, trigliceridov in beljakovin (Slika 2 in Tabela 1). Tvorba energijskih zalog po obroku poteka pod vplivom hormona inzulina, ki je najpomembnejši anabolični hormon v telesu.

PO OBROKU



NA TEŠČE



Slika 2. Po obroku (absorptivno obdobje) se absorbirana hranila porabijo za pridobivanje energije v celicah, viški hranil pa se pod vplivom inzulina shranijo v energijskih zalogah. Po zaključku absorpcije (postabsorptivno obdobje) se koncentracija inzulina v krvi zniža, kar prekine skladiščenje in sproži uporabo zalog, iz katerih se sprostijo hranila, ki jih celice lahko porabijo za pridobivanje energije (ATP). Kadar v tankem črevesu absorpcija ne poteka, celice hranila za tvorbo ATP lahko pridobijo le iz zalog energije, ki so se napolnile v absorptivnem obdobju.

Tabela 1. Orientacijske vrednosti za zdravo osebo z maso 70–74 kg.

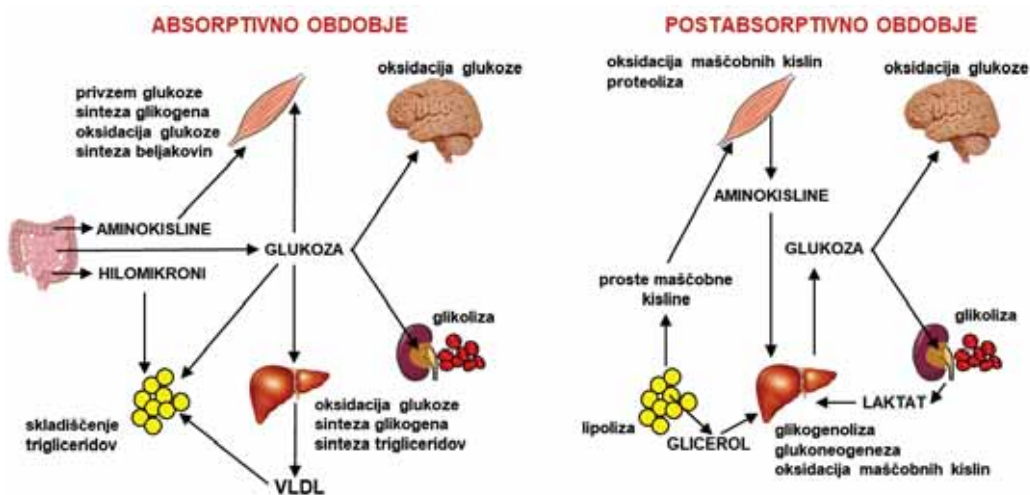
vir energije	tkivo	masa (kg)	energija (kcal)
maščobe	maščevje	12–15	110.000–141.000
beljakovine			
celokupne	različna tkiva	10–12	40.000–48.000
mišične	skeletne mišice	6–7	24.000–28.000
ogljikovi hidrati			
glikogen	jetra	0.07–0.2	280–800
	skeletne mišice	0.4–0.5	1.600–2.000
glukoza	zunajcelična tekočina	0.02	80

V Tabeli 1 so navedene orientacijske vrednosti za zdravo osebo z maso 70–74 kg. Podatki privzemajo, da celokupne beljakovine predstavljajo približno 15 % in skeletne mišice 40 % telesne mase, pri čemer je energijska vrednost mišičnega tkiva približno 1 kcal/g. Ker imajo beljakovine pomembne funkcije (med drugim na primer omogočajo krčenje skeletnih mišic), jih lahko le pogojno štejemo med energijske zaloge. Preživetje je mogoče, če izguba beljakovin ne preseže 50 %. Funkcijski pomen jetrnega in mišičnega glikogena se razlikuje in ga ne smemo vrednotiti samo po njegovi celokupni masi. Kljub relativno majhni zalogi je jetrni glikogen pomemben za vzdrževanje koncentracije glukoze v plazmi. Jetra namreč lahko glukozo hitro sprostijo nazaj v kri in preprečijo padanje koncentracije glukoze. Skeletne mišice glikogen potrebujejo predvsem med krčenjem, glukoze pa ne morejo sprosti v kri, ker nimajo encima glukoza-6-fosfataze. Prirejeno po (2-4).

Primarna funkcija glikogena in trigliceridov je shranjevanje energije, zato jih lahko štejemo med prave energijske zaloge. Drugače kot v primeru adipocitov, katerih primarna funkcija je shranjevanje maščobe, specializiranih celic (nekakšnih »proteinocitov«), ki bi kopičile beljakovine kot zalogo energije ali aminokislin ni. Vse telesne beljakovine imajo druge pomembne funkcije; to so namreč encimi, strukturni elementi celic (tudi kontraktilni elementi v mišičnih celicah), plazemske beljakovine, gradniki zunajceličnega matriksa (npr. kolagen) itn. Beljakovine so torej pogojna energijska zaloga, ki jo telo sicer lahko uporabi, vendar pri tem izgublja funkcijsko pomembne molekule, kar pri obsežnejši izgubi beljakovin prizade ne delovanje organizma (Tabela 1).

Nastanek oziroma obnavljanje energijskih zalog je pomembno, ker se prehranjujemo samo občasno, celice pa potrebujejo energijo za opravljanje različnih funkcij tudi v obdobjih med obroki, ko absorpcija hranil v tankem črevesu ne poteka (Slika 2). Pri prehodu iz absorptivnega obdobja, v katerem zaloge nastajajo, v postabsorptivno obdobje, v katerem se zaloge začnejo uporabljati, je pomembna sprememba v koncentraciji inzulina. Po končani absorpciji se zaradi porabe in shranjevanja koncentracije glukoze v krvi postopno znižuje, kar zmanjša izločanje inzulina. Znižanje njegove plazemske koncentracije zavre tvorbo

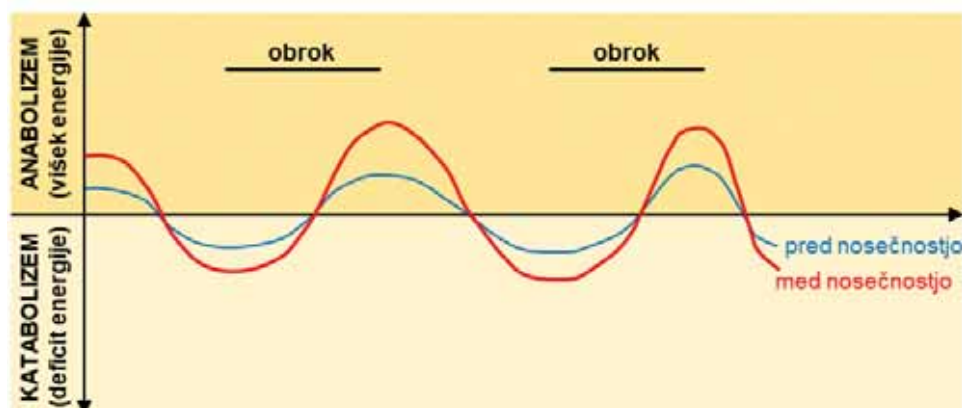
energijskih zalog in sproži njihovo razgradnjo (Slika 2). Ob tem se hranila (glukoza, amino-kisliline in proste maščobne kisliline) sproščajo v kri, kar omogoči, da celice dobijo substrate, ki jih potrebujejo za pridobivanje ATP. K uporabi energijskih zalog lahko prispevajo tudi glukagon in drugi antagonisti inzulina, kot je adrenalin, katerih koncentracija poraste, ko se koncentracija glukoze v krvi pomakne proti nižjim vrednostim. Postabsorptivno obdobje oziroma poraba zalog se v običajnih razmerah prekineta z novim obrokom, med katerim ponovno poraste koncentracija inzulina. Odvisno od ritma prehranjevanja telo torej dinamično niha med fazo tvorbe zalog, ko prevladuje anabolizem, in fazo porabe zalog, ko prevladuje katabolizem (Slika 2). Presnovne poti, ki potekajo v absorptivnem in postabsorptivnem obdobju so bolj podrobno opisane na Sliki 3.



Slika 3. V **absorptivnem obdobju** prevladujejo učinki inzulina, povečata se oksidacija glukoze in tvorba energijskih zalog. Oksidacija glukoze se poveča, ker inzulin spodbudi njeno vstopanje v tkiva, zlasti skeletne mišice, pospeši glikolizo in zmanjša koncentracijo prostih maščobnih kislin v krvi. Inzulin spodbudi tudi sintezo glikogena (glikogenezo) in beljakovin. Pod vplivom inzulina se v maščevju zveča aktivnost lipoprotein lipaze in sproščanje prostih maščobnih kislin iz hilomikronov, ki prenašajo absorbirane trigliceride iz prebavne cevi, in lipoproteinov zelo majhne gostote (VLDL), ki prenašajo trigliceride iz jeter (npr. tiste, ki so nastali iz zaužitih ogljikovih hidratov). Sproščene proste maščobne kisliline in glicerol vstopajo v adipocite, kjer se zaestrijo v trigliceride. Ob tem je zaradi učinkov inzulina zmanjšana aktivnost lipaz, ki v adipocitih razgrajujejo trigliceride, kar dodatno prispeva h kopičenju zalog maščobe. V **postabsorptivnem obdobju** je koncentracija inzulina nizka, prevladujejo učinki glukagona in drugih antagonistov inzulina. Ob tem se oksidacija glukoze zmanjša, energijske zaloge se porabljajo, poveča se oksidacija maščobnih kislin. V maščevju poteka lipoliza (razgradnja zalog trigliceridov), v kri se sproščajo proste maščobne kisliline in glicerol, kar omogoči, da večina tkiv pridobi z oksidacijo maščobnih kislin. Presnova glukoze je nespremenjena pri obligatornih (od inzulina neodvisnih) porabnikih glukoze: v možganih in glikolitičnih tkivih, kot so eritrociti in sredica ledvic. Glukozo jim zagotovijo jetra z glikogenolizo

(razgradnja glikogena) in glukoneogenezo, kot imenujemo proces, v katerem glukoza nastane iz nesladkornih virov, kot so laktat, aminokisline (zlasti alanin) in glicerol. Vir laktata so glikolitična tkiva, vir aminokislin predvsem skeletne mišice, kjer poteka proteoliza (razgradnja beljakovin), in vir glicerola trigliceridi v maščevju, kjer poteka lipoliza. Ker so zaloge jetrnega glikogena omejene, glukoneogeneza postopoma prispeva vedno večji delež glukoze. Če ne zaužijemo novega obroka, s katerim se običajno prekine postabsorptivno obdobje, postane po 12–16 urah glukoneogeneza praktično izključni vir glukoze, s čimer nastopi obdobje kratkotrajnega stradanja.

V nosečnosti presnovni cikel poteka podobno kot pred zanositvijo, vendar je zaradi pozitivne energijske bilance bolj poudarjena anabolična faza v absorptivnem obdobju. Ob tem je zaradi zvečane porabe energije (ATP) pospešena oziroma bolj izražena tudi katabolična faza v postabsorptivnem obdobju med obroki (Slika 4).



Slika 4. Shematski prikaz nihanja presnovnih procesov med anabolično fazo (tvorba zalog), ki sledi obroku (absorptivno obdobje), in katabolično fazo (poraba zalog), ki je izražena med obroki (postabsorptivno obdobje). Za žensko, ki je v ničelni energijski bilanci, sta anabolična in katabolična faza izenačeni (modra krivulja), količina energijskih zalog se ne spreminja kljub njihovemu dinamičnemu polnjenju in praznjenju. V nosečnosti je presnovna ureditev podobna kot pred zanositvijo: obroku sledi faza anabolizma in tvorbe zalog, med obroki je faza katabolizma oziroma porabe zalog. Ob tem je treba izpostaviti štiri pomembne razlike: 1) anabolična faza po obroku je bolj izražena kot pred nosečnostjo, ker se hranila usmerjajo tudi v dodatne energijske zaloge, 2) nosečnica je v pozitivni energijski bilanci, kar pomeni, da anabolizem v kvantitativnem smislu prevladuje nad katabolizmom, 3) materina in plodova tkiva rastejo in 4) potrebe po energiji se povečajo, ker je v primerjavi s stanjem pred nosečnostjo sedaj več porabnikov ATP (plod, posteljica in večja masa materinih tkiv). Po zaključku absorpcije je zaradi zvečanih energijskih potreb v nosečnosti prehod v postabsorptivno katabolično fazo hitrejši in bolj izražen, kar nekateri imenujejo pospešeno stradanje. Prirejeno po: (5).

Energijska bilanca in spremembe energijske presnove v nosečnosti

Celokupna poraba energije pri odraslem človeku obsega bazalno presnovo in energijo, ki je potrebna za prebavo in anabolične presnovne procese po obroku (s hrano spodbujena termogeneza oz. postprandialna termogeneza), telesno aktivnost in ostale procese, kot je na primer vzdrževanje telesne temperature v hladnem okolju ($E_{\text{poraba}} = E_{\text{bazalna}} + E_{\text{termogenetski učinek hrane}} + E_{\text{telesna aktivnost}} + E_{\text{ostalo}}$)¹ (1, 6).

Bazalna presnova, ki jo izmerimo na tešče, v mirovanju in v termonevtralnem okolju, predstavlja najmanjšo količino energije, ki jo v budnem stanju telo potrebuje za svoje delovanje (Tabela 2). Pri povprečnem človeku so bazalne energijske potrebe med 1500 in 1800 kcal dnevno (≈ 1 kcal/kg/h), kar z izjemo tistih, ki so telesno zelo aktivni, predstavlja večino dnevno porabljene energije. Postprandialna (s hrano povzročena) termogeneza k celokupni porabi energije prispeva približno 10 %. Prispevek ostalih procesov, kot je na primer termogeneza za vzdrževanje temperature v hladnem okolju, k običajni porabi energije je majhen in ga bomo na tem mestu zanemarili.

Tabela 2. Poraba kisika v organih.

organ	delež telesne mase (%)	delež porabe O ₂ (%)	presnovna intenzivnost (kcal/kg/dan)
jetra	2.6	17	200
ledvice	0.5	6	440
srce	0.5	11	440
možgani	2.0	20	240
skeletne mišice	40	20	13

Poraba kisika v organih je navedena kot delež celokupne porabe kisika v telesu. Celice večino energije pridobijo v oksidativnih procesih ($X + O_2 \rightarrow CO_2 + H_2O + \text{energija}$), zato je poraba kisika, približno sorazmerna količini porabljene energije. Poleg presnovne intenzivnosti (izražena v količini porabljene energije na kilogram tkiva dnevno), ki se med organi zelo razlikuje, na količino porabljene energije vpliva tudi masa organa. Tako skeletne mišice, ki so v mirovanju sorazmerno malo

¹ Čeprav je to dober približek, enačba ni povsem točna. Telesna aktivnost ali obrok hrane namreč vplivata na intenzivnost presnovnih procesov, ki jih merimo v bazalnih razmerah (E_{bazalna}). Celokupna poraba energije, zato ni povsem enaka vsoti bazalne presnove in energije, ki jo porabimo za telesno aktivnost, postprandialno termogenezo in termogenezo za vzdrževanje telesne temperature.

aktivne, zaradi velike mase (40 % celotne telesne mase) pomembno prispevajo k celokupni porabi kisika oziroma energije. Med tkivi z najnižjo stopnjo presnovne intenzivnosti je maščevje, ki porabi približno 4 kcal/kg/dan (ni navedeno v tabeli). Prirejeno po: (1, 7).

Na splošno lahko enačbo za energijsko bilanco zapišemo kot: $E_{\text{vnos}} = \Delta E_{\text{zaloge}} + E_{\text{poraba}}$, kjer je E_{vnos} kalorična vrednost zaužitih hranil, ΔE_{zaloge} sprememba v kalorični vrednosti energijskih zalog v telesu in E_{poraba} kalorična vrednost hranil, ki so se porabila za pridobivanje ATP. Pri osebi, ki vnese toliko energije, kot je porabi, je količina energije, ki se prek dneva shrani, izenačena s količino energije, ki jo telo porabi (ničelna energijska bilanca: $E_{\text{vnos}} = E_{\text{poraba}}$), zaradi česar se kljub dinamičnemu presnovnemu dogajanju povprečna neto količina zalog ne spreminja ($\Delta E_{\text{zaloge}} = 0$) (Sliki 2 in 4). Kadar je vnos energije s hrano večji od porabe (pozitivna energijska bilanca: $E_{\text{vnos}} > E_{\text{poraba}}$), se odvečna energija uskladišči, zlasti v obliki maščobe, kar se pokaže s povečanjem energijskih zalog ($\Delta E_{\text{zaloge}} > 0$) oziroma telesne mase. Kadar vnos energije ne zadošča potrebam telesa (negativna energijska bilanca: $E_{\text{vnos}} < E_{\text{poraba}}$), se energijske zaloge zmanjšajo ($\Delta E_{\text{zaloge}} < 0$), kar se navzven pokaže kot padec telesne mase. V nosečnosti je energijska bilanca pozitivna, kar se pokaže tako s povečevanjem energijskih zalog kot rastjo plodovih in materinih tkiv. Pri obravnavi energijske bilance v nosečnosti je torej poleg porabe energije in tvorbe zalog potrebno upoštevati tudi rast novih tkiv. Enačbo za energijsko bilanco v nosečnosti tako lahko zapišemo kot: $E_{\text{vnos}} = \Delta E_{\text{zaloge}} + E_{\text{rast}} + E_{\text{poraba}}$. V nadaljevanju obravnavamo fiziološke mehanizme, povezane s ključnimi komponentami energijske bilance v nosečnosti: zvečanje vnosa hrane, tvorbo energijskih zalog, rast tkiv in zvečanje porabe energije.

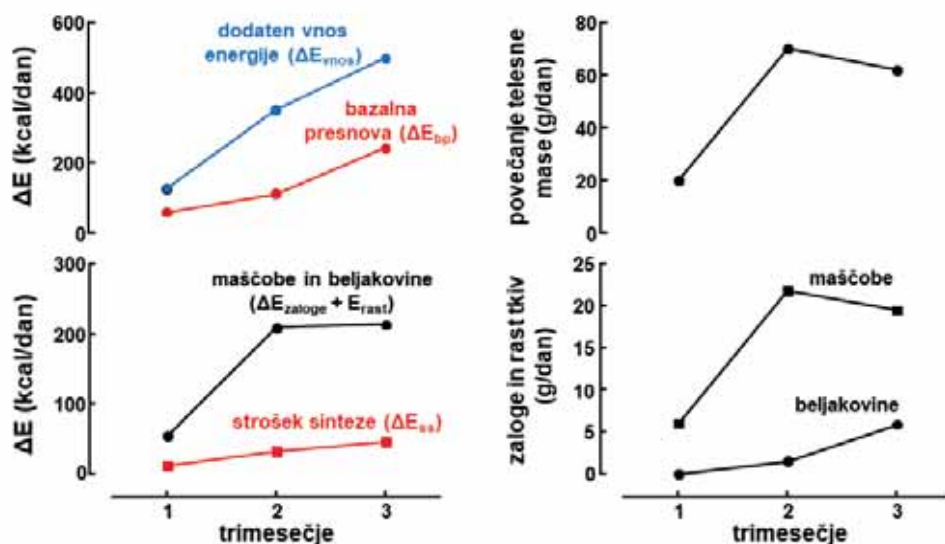
Pomen in mehanizem zvečanega vnosa hrane v nosečnosti

Vnos hrane se v nosečnosti postopno poveča in doseže vrh proti koncu nosečnosti, ko ženska dnevno lahko zaužije ≈ 500 kcal² več kot pred nosečnostjo (ΔE_{vnos} na Sliki 5). Povečan vnos hrane vodi v nastanek dodatnih zalog energije (E_{zaloge}), podpira rast materinih tkiv in ploda (E_{rast}) ter priskrbi energijo za vzdrževanje večje presnovne intenzitete v nosečnosti (E_{poraba}).

Ker v tem poglavju obravnavamo energijski vidik presnove, količino zaužitih hranil vrednotimo v energijskem smislu (Slika 5), torej s količino kalorij, ki jih celice lahko pridobijo z njihovo oksidacijo. Ob tem je treba upoštevati dvoje. Prvič, čeprav govorimo o kalorični vrednosti se vsa zaužita hranila ne porabijo za pridobitev energije, ampak se skladiščijo ali vgradijo v rastoča tkiva. V tem primeru je energija, ki jo vsebujejo potencialna – celice jo pridobijo šele, če hranila razgradijo do ogljikovega dioksida in vode. Drugič, poleg kalorične vrednosti hrane, je pomembna tudi njena sestava (razmerje med makrohranili, vsebnost mikrohranil), česar na tem mestu ne bomo obravnavali.

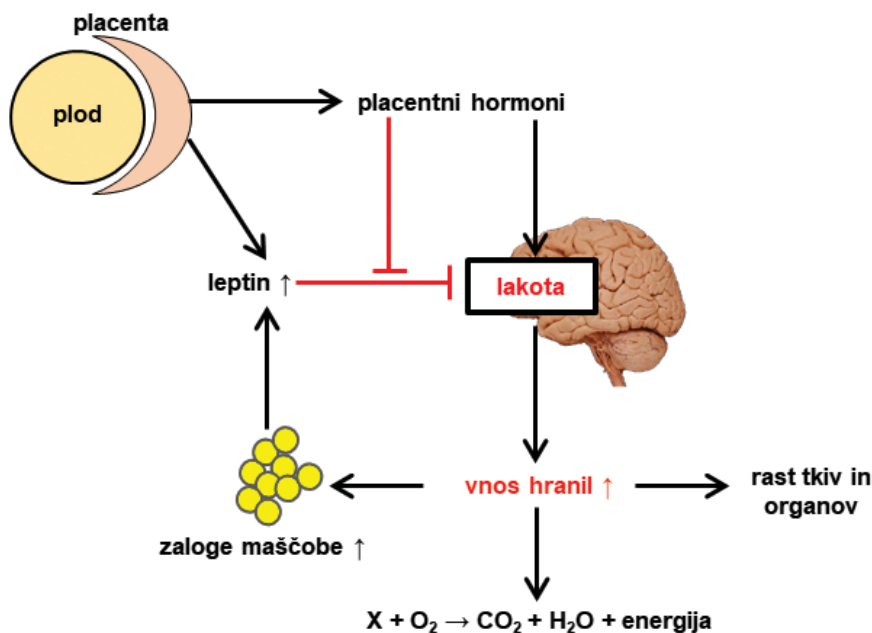
² Gre za približno povprečno povečanje, ki je navedeno za ilustracijo fizioloških procesov in ne kot priporočilo. Obseg sprememb se med ženskami precej razlikuje in je odvisen od številnih dejavnikov, kot so na primer indeks telesne mase pred nosečnostjo in socio-kulturno oziroma socio-ekonomsko okolje.

Dodatno zaužita hranila se torej uskladiščijo (ΔE_{zaloge}), porabijo kot gradniki novih molekul, ki so potrebne za rast tkiv (E_{rast}), ali oksidirajo do ogljikovega dioksida in vode, kar priskrbi dodaten ATP, ki je potreben zaradi povečevanje bazalne presnovne intenzitete (ΔE_{bp}) in stroška sinteze novih molekul (ΔE_{ss}) (Slika 5). Čeprav je zvečanje energijskih potreb (≈ 500 kcal/dan) fiziološko pomembno, je treba upoštevati, da je v primerjavi z dnevno porabo energije pred nosečnostjo (≈ 2300 kcal/dan), relativno majhno in v nobenem pogledu ne zahteva dvojnega vnosa hrane, kot bi morda lahko razumeli na podlagi znanega reka, da mora nosečnica »jesti za dva«. Na potrebo po dodatnih kalorijah, ki jih mora zaužiti s hrano, seveda vpliva tudi količina energije, ki jo nosečnica porabi za telesno aktivnost. Če se ta v nosečnosti izrazito zmanjša, to predstavlja prihranek kalorij oziroma hranil, ki se zato lahko porabijo za tvorbo energijskih zalog in rast tkiv. V takem primeru lahko ženska že ob sorazmerno manjšem zvečanju vnosa hrane zadosti vsem potrebam po dodatni energiji.



Slika 5. V poteku nosečnosti se postopno povečuje celokupen vnos energije (ΔE_{vnos}) in doseže dodatnih ~ 350 kcal/dan v drugem oziroma ~ 500 kcal/dan v tretjem trimesečju. Zaužita hranila (energija) se delno vgradijo v nove maščobe in beljakovine v povečanih energijskih zalogah oziroma rastočih tkivih, kar je na grafu prikazano z njihovo kalorično vrednostjo ($\Delta E_{\text{zaloge}} + E_{\text{rast}}$) in maso (g/dan). Ob tem se zaradi povečevanja mase materinih in plodovih tkiv poveča bazalna presnova (ΔE_{bp}) in energija (ATP), ki jo je potrebno vložiti, da lahko poteka sinteza dodatnih maščob in proteinov (strošek sinteze, ΔE_{ss}). Zvečanje bazalne presnove in energijski strošek sinteznih procesov skupaj povečujeta porabo energije (ΔE_{poraba}). N.B.: Vnos hranil (energije), intenziteta bazalne presnove in energija v zalogah so na grafu navedene kot spremembe in ne celokupne vrednosti. Prirejeno po: (8, 9).

Mehanizem, ki v nosečnosti spodbudi hranjenje, ni povsem razjasnjen, verjetno imajo pri tem pomembno vlogo progesteron, prolaktin (10, 11) in spremembe v izločanju ter delovanju leptina (12). Leptin je sitostni (anoreksigeni) peptid, ki se izven nosečnosti pospešeno izloča, kadar se kopičijo maščobne zaloge, in zavira občutek lakote z delovanjem na centre, ki uravnavajo hranjenje v možganih. Med nosečnostjo koncentracija leptina v krvi poraste, k čemur pomembno prispeva njegovo izločanje iz posteljice (Slika 6) (13). Po porodu se koncentracija leptina zniža že v nekaj urah in je po 24 urah podobna kot v prvem trimesečju (13), kar nakazuje, da povečana masa maščobnih zalog ni primarni vzrok za visoko koncentracijo leptina med nosečnostjo (12). Temu pritrjuje tudi ugotovitev, da v nosečnosti koncentracija leptina naraste še preden se pomembno zveča masa maščobnih zalog (14). V fizioloških razmerah ob zvečanju koncentracije leptina v krvi občutek lakote upade, kar zmanjša vnos hrane in ustavi nadaljnje kopičenje maščob. Do tega v nosečnosti ne pride, ker se učinki leptina ne izrazijo v celoti. Tako je kljub naraščajoči koncentraciji leptina, ki doseže vrh konec drugega ali v začetku tretjega trimesečja, vnos hrane največji prav v tem obdobju.



Slika 6. Hormoni posteljice delujejo na centre za uravnavanje hranjenja in spodbudijo vnos hrane. Zaužita hrana se porabi v oksidativnih procesih, v katerih nastaja energija, za rast tkiv in organov ter za kopičenje zalog energije v maščevju. V nosečnosti je pomemben vir leptina posteljica, morda pa se ob zvečanju maščobnih zalog zveča tudi njegovo izločanje iz maščevja. Kljub visoki koncentraciji leptina v plazmi, se anoreksigeni učinki leptina ne izrazijo v polni meri, ker je njegovo delovanje v možganih zmanjšano zaradi leptinske rezistence. K nastanku rezistence prispevajo hormoni posteljice.

Da je vnos hrane zvečan kljub visoki koncentraciji leptina, omogoča fiziološka leptinska rezistenca, ki se razvije med nosečnostjo. Leptinska rezistenca je stanje, pri katerem se anoreksigeni oziroma sitostni učinki leptina pojavijo pri višjih koncentracijah kot pred nosečnostjo, k čemur verjetno prispevata placentalni laktogen in prolaktin (15, 16). Leptinska rezistenca bi k povečanemu vnosu hrane lahko prispevala na dva načina. Prva možnost je, da se leptinska rezistenca razvije preden se zveča vnos hrane. V tem primeru bi se zaradi rezistence zmanjšali sitostni učinki leptina, kar bi posledično spodbudilo hranjenje in pridobivanje telesne mase. Druga možnost je, da se zaradi učinka drugih hormonov vnos hrane poveča pred nastankom leptinske rezistence. V tem primeru bi imela leptinska rezistenca na hranjenje predvsem permisiven učinek: omogočala bi, da se vnos hrane povečuje kljub visoki koncentraciji leptina, vendar ne bi bila vzrok zanj. Leptinska rezistenca torej lahko hranjenje aktivno spodbuja ali ga pasivno dovoljuje (12).

Zmanjšano anoreksigeno delovanje leptina z ali brez leptinske rezistence je sicer značilno tudi za različne oblike debelosti, vendar gre v tem primeru za bolezensko motnjo, katere končna posledica je patološko kopičenje maščobe, ki v telesu povzroča škodo. V nosečnosti je leptinska rezistenca smiselna fiziološka prilagoditev, saj omogoča, da se energijske zaloge povečajo kljub visoki koncentraciji leptina v krvi. Problem pri tem predstavlja sodobno debelilno okolje, v katerem je energijsko bogata hrana, ki ob zaužitju nudi veliko zadovoljstva, relativno enostavno in široko dostopna. V takšnem okolju fiziološko povečana ješčnost in leptinska rezistenca lahko vodita v preveliko povečanje telesne mase v nosečnosti in s tem povezane presnovne motnje (15).

Tvorba dodatnih energijskih zalog v nosečnosti

V nosečnosti se poveča tvorba dodatnih energijskih zalog. Shranjevanje energije se postopno povečuje in doseže vrh v drugem trimesečju (Slika 5). Podobno kot pred nosečnostjo se zaloge tvorijo v anabolični fazi po obroku, ko so v telesu viški energije (Slika 4). Razlika je v tem, da je v nosečnosti anabolična faza bolj izražena kot pred nosečnostjo. Poleg tega anabolična in katabolična faza nista izenačeni, ampak v nosečnosti prevladuje anabolizem, kar vodi v tvorbo dodatnih energijskih zalog. Ocenjujejo, da se med nosečnostjo v fizioloških razmerah ustvari približno 3.3 kg novih maščobnih zalog (17). Tvorba dodatnih maščobnih zalog je pomembna prilagoditev na zadnji del nosečnosti, ko so potrebe po energiji zaradi intenzivne rasti ploda največje. V tretjem trimesečju se poraba maščob precej poveča, masa maščobnih zalog pa ob tem doseže plato. Maščobne zaloge, ki nastanejo med nosečnostjo, so pomembne tudi za obdobje dojenja, ko trigliceridi predstavljajo pomemben substrat za sintezo mleka, ki porabi precej energije. Za sintezo mleka je namreč potrebnih približno 500 kcal dnevno (8).

Rast ploda in materinih tkiv

Med nosečnostjo rastejo tako plod kot tudi nekatera tkiva in organi nosečnice. Maternica se na primer poveča za približno 1000 g (17). Za nastajanje novih celic in tkiv je potrebna sinteza lipidov in beljakovin, ki gradijo celično membrano, organele in druge strukturne elemente (Slike 1, 3 in 5). Da so za rast ploda potrebne nove molekule, najbolje pokaže podatek,

da ima oplojeno jajčece maso 1 ng, masa novorojenčka pa je približno 3000–4000 g, kar pomeni povečanje mase za faktor 1012. Med običajno nosečnostjo se tako na novo tvori 600–700 g beljakovin³ in 3700–4300 g maščob (8), od česar se za rast ploda uporabi približno 500 g maščob in 300 g beljakovin (17). Za sintezo novih molekul niso potrebna le hranila oziroma gradniki, iz katerih nastanejo, temveč tudi ATP, kar dodatno zvečuje porabo energije pri nosečnici (Slika 5). Za razliko od kataboličnih procesov, v katerih ATP nastaja, se namreč pri anaboličnih (sinteznih) procesih ATP porablja. Poenostavljeno bi lahko zapisali: osnovni gradniki + ATP → makromolekule. Za sintezo novih beljakovin na primer niso potrebne le aminokisline, ki jih gradijo, temveč tudi štiri molekule ATP za vsako peptidno vez, ki nastane med dvema aminokislinama oziroma 0,86 kcal/g na novo nastalih beljakovin. H kalorični vrednosti gradnikov na novo nastalih maščob in beljakovin je torej treba prišteti še energijski strošek njihove sinteze (Slika 5).

Zvečanje porabe energije v nosečnosti

Celokupna poraba energije ($E_{\text{poraba}} = E_{\text{bazalna}} + E_{\text{termogenetski učinek hrane}} + E_{\text{telesna aktivnost}} + E_{\text{strošek sinteze}} + E_{\text{ostalo}}$) se do konca nosečnosti zveča za približno 360 kcal/dan⁴. Pri tem gre predvsem za večjo intenziteto bazalne presnove (E_{bazalna}), ki se do konca tretjega trimesečja zveča za približno 24 % ali 240–330 kcal/dan. Zvečanje bazalne presnove odseva rast materinih tkiv, posteljice in ploda; zaradi povečanja mase oziroma števila celic je namreč potrebno več ATP za vzdrževanje njihovih funkcij. Ker je poraba energije odvisna od mase celic oziroma tkiv, se 60 % zvečanja bazalne presnove zgodi v drugi polovici nosečnosti, ko je telesna masa največja in rast ploda najhitrejša (17). Kot že omenjeno, k zvečanju porabe energije v nosečnosti prispevajo tudi anabolični procesi, kot sta sinteza beljakovin in maščob, ki so potrebne za nastajanje novih celic in rast tkiv (Strošek sinteze). Da anabolizem poteka, je namreč poleg osnovnih gradnikov (npr. aminokislin) za sintezo novih makromolekul (npr. beljakovin), potreben tudi ATP (Sliki 1 in 5), ki ga celice pridobijo z oksidacijo hranil, kar povečuje porabo kisika oziroma energije.

Prispevek termogenetskega učinka hrane oziroma postprandialne termogeneze k celokupni porabi energije (E_{poraba}) je približno enak kot pred nosečnostjo in nima pomembnejšega vpliva na spremembe v energijski bilanci. Podatki glede gprispevka telesne aktivnosti k celokupni porabi energije v nosečnosti pa so precej bolj raznoliki (9). Zmanjšana raven telesne aktivnosti bi lahko predstavljala fiziološki varčevalni ukrep, ki neposredno pripomore k pozitivni energijski bilanci in zmanjša potrebo po večjem vnosu hrane. Vsaj pri nekaterih ženskah večjega zmanjšanja porabe energije za telesno aktivnost objektivno niso mogli izmeriti, kar bi si med drugim lahko razložili z manjšo energijsko učinkovitostjo

³ Starejše ocene postavljajo to vrednost nekoliko višje, in sicer 925 g beljakovin pri povečanju mase za 12,5 kg (8, 9). Od tega naj bi se polovica beljakovin uporabila za rast ploda in posteljico, druga polovica pa za rast materinih tkiv, še zlasti matrice, dojk in povečanje volumna krvi (hemoglobin in plazemske beljakovine).

⁴ Velja pri povečanju telesne mase za 13,8 kg.

gibanja v nosečnosti (zaradi anatomskih in fizioloških sprememb se poraba energije za opravljanje iste aktivnosti lahko poveča), zaradi katere bi bila kljub manjši ravni telesne aktivnosti poraba energije praktično nespremenjena. Na razpršenost podatkov v literaturi poleg velike biološke raznolikosti in zahtevnosti izvajanja tovrstnih meritev v nosečnosti, vplivajo tudi kulturni in ekonomski dejavniki.

Ključna sporočila:

1. Ker v nosečnosti rastejo materina in plodova tkiva, je za vzdrževanje njihovih funkcij in sintezo novih molekul potrebnega več ATP, kar zveča presnovno intenziteto oziroma dnevno porabo energije.
2. Tvorba maščobnih zalog v prvem in drugem trimesečju pripravi telo ženske na zvečano porabo energije v zadnjem trimesečju in med dojenjem.
3. Zvečan vnos hrane zagotovi substrate, ki so potrebni za pridobivanje energije, tvorbo maščobnih zalog in za rast tkiv.
4. Leptinska rezistenca omogoči, da se vnos hrane med nosečnostjo povečuje kljub tvorbi maščobnih zalog in naraščanju koncentracije leptina v krvi.
5. Potrebe po energiji so v primerjavi s stanjem pred nosečnostjo (≈ 2300 kcal/dan) tudi v zadnjem trimesečju relativno malo povečane (za ≈ 500 kcal/dan), zato izrazito zvečanje vnosa hrane za ohranjanje presnovnega ravnovesja ni potrebno.

Reference

1. Rolfe DF, Brown GC. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiol Rev.* 1997;77(3):731-58.
2. Cahill GF, Jr. President's address. Starvation. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1983;94:1-21.
3. Heymsfield SB, Ebbling CB, Zheng J, Pietrobelli A, Strauss BJ, Silva AM, et al. Multi-component molecular-level body composition reference methods: evolving concepts and future directions. *Obes Rev.* 2015;16(4):282-94.

4. Sobotka Luboš ASP, Forbes Alastair , Meier Remy F., Schneider Stephane M., Soeters Peter B., Stanga Zeno, van Gossuin Andre. *Basics in clinical nutrition*. 5 ed: Galen; 2019. 676 p.
5. Freinkel N. *Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny*. *Diabetes*. 1980;29(12):1023-35.
6. Frayn KN, Evans RD. *Human metabolism: a regulatory perspective*. Fourth edition. ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2019. p. p.
7. Ross AC. *Modern nutrition in health and disease*. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2014. xxiv, 1616.
8. Butte NF, King JC. *Energy requirements during pregnancy and lactation*. *Public Health Nutr*. 2005;8(7A):1010-27.
9. Forsum E, Lof M. *Energy metabolism during human pregnancy*. *Annu Rev Nutr*. 2007;27:277-92.
10. Newbern D, Freemark M. *Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth*. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18(6):409-16.
11. Angueira AR, Ludvik AE, Reddy TE, Wicksteed B, Lowe WL, Jr., Layden BT. *New insights into gestational glucose metabolism: lessons learned from 21st century approaches*. *Diabetes*. 2015;64(2):327-34.
12. Khant Aung Z, Grattan DR, Ladyman SR. *Pregnancy-induced adaptation of central sensitivity to leptin and insulin*. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;516:110933.
13. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, et al. *Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans*. *Nat Med*. 1997;3(9):1029-33.
14. Powe CE, Huston Presley LP, Locascio JJ, Catalano PM. *Augmented insulin secretory response in early pregnancy*. *Diabetologia*. 2019;62(8):1445-52.
15. Ladyman SR, Augustine RA, Grattan DR. *Hormone interactions regulating energy balance during pregnancy*. *J Neuroendocrinol*. 2010;22(7):805-17.
16. Augustine RA, Ladyman SR, Grattan DR. *From feeding one to feeding many: hormone-induced changes in bodyweight homeostasis during pregnancy*. *J Physiol*. 2008;586(2):387-97.
17. King JC. *Physiology of pregnancy and nutrient metabolism*. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(5 Suppl):1218S-25S.

Patofiziološki temelji nosečnostne sladkorne bolezni

|

SERGEJ PIRKMAJER

POVZETEK

Sladkorna bolezen je presnovna motnja, ki nastane zaradi pomanjkanja učinkov inzulina. Do pomanjkanja pride, ker celice β ne izločajo dovolj inzulina in/ali ker izločeni inzulin v tkivih, ki so rezistentna na njegovo delovanje, ne doseže svojih presnovnih učinkov. V nosečnosti se izločanje inzulina močno poveča, kar je, zlasti v drugi polovici nosečnosti, predvsem posledica fiziološke inzulinske rezistence. Čeprav gre za fiziološko prilagoditev, ki prispeva k normalnemu poteku nosečnosti, inzulinska rezistenca predstavlja tveganje za različne presnovne motnje, vključno z razvojem nosečnostne sladkorne bolezni (NSB). Če ob fiziološki inzulinski rezistenci celice β ne zmorejo povečati koncentracije inzulina v krvi do ravni, pri kateri bi se v zadostni meri izrazili njegovi presnovni učinki, koncentracija glukoze v krvi naraste. Zaradi debelosti in drugih dejavnikov je lahko inzulinska rezistenca tudi bolj izražena kot v fizioloških razmerah, kar zaradi večje potrebe po inzulinu dodatno obremeni celice β . Če se ob takšnih motnjah v izločanju in/ali delovanju inzulina presnovno ravnovesje podre, se razvije hiperglikemija oziroma NSB. Glavni izvor hormonov in citokinov, ki povzročajo inzulinsko rezistenco v nosečnosti, je posteljica, zato po porodu inzulinska rezistenca popusti, kar omogoči ponovno vzpostavitev presnovnega ravnovesja. V poglavju najprej obravnavamo splošna načela vzdrževanja normoglikemije, čemur sledi obravnava fiziološke inzulinske rezistence v nosečnosti. Zadnji del poglavja opisuje, kako se fiziološke presnovne prilagoditve prevesijo v resne presnovne motnje, vključno z evglikemično ketoacidozo in NSB.

Ključne besede: normoglikemija, inzulinska rezistenca, hiperinzulinemija, presnovne motnje

Uvod

V nosečnosti zvečan vnos hrane zagotovi zadostno količino hranil za rast ploda in materinih tkiv, presnovne prilagoditve pa omogočijo, da se hranila med plodom in materjo tudi ustrezno porazdelijo. Temeljni smoter teh prilagoditev je, da se ob ohranitvi presnovnega ravnovesja nosečnice zagotovi nemoten dotok hranil, ki jih za svojo rast in razvoj potrebuje ta plod in posteljica. Osrednjo vlogo pri tem imajo spremembe v izločanju in delovanju inzulina. V prvi polovici nosečnosti se izločanje inzulina postopno povečuje, prehodno pa je zvečana tudi občutljivost tkiv na inzulin, kar skupaj prispeva k večjemu delovanju inzulina v tkivih. Za drugo polovico nosečnosti, predvsem zadnje trimesečje, sta značilni hiperinzulinemija in izrazita fiziološka inzulinska rezistenca (1, 2). Ker je stopnja inzulinske rezistence v nosečnosti podobna tisti, ki se razvije pri sladkorni bolezni tipa 2, in torej inzulin nekatere svoje presnovne učinke v večji meri doseže šele pri visokih koncentracijah, je za ohranitev presnovne homeostaze ključno, da celice β močno povečajo izločanje inzulina.

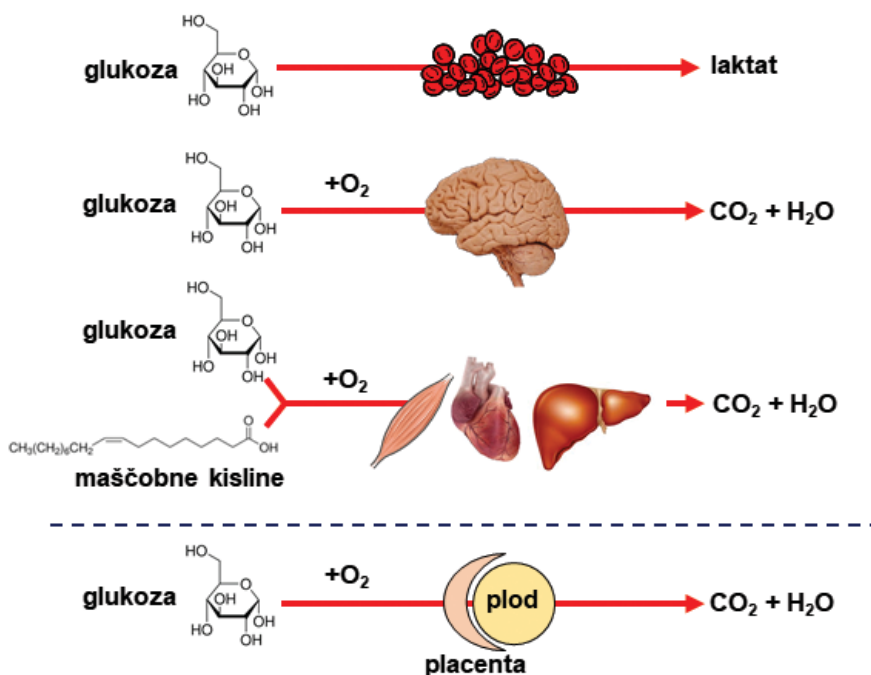
Fiziološke presnovne prilagoditve, ki se vzpostavijo v nosečnosti, torej obremenijo presnovno homeostazo in predstavljajo tveganje za nastanek presnovnih motenj, kot je nosečnostna sladkorna bolezen (NSB). Razumljivo je torej, da se pri nosečnici z motnjo v delovanju celic β , ki ne zmorejo ustrezno povečati izločanja inzulina, ali s patološko zvečano inzulinsko rezistenco, ki še dodatno poveča potrebe po inzulinu, krhko presnovno ravnoesje lahko nagne v smer hiperglikemije oziroma NSB (3).

Fiziološki pomen in splošna načela vzdrževanja normoglikemije

Ciklično polnjenje in praznjenje energijskega zaloga (glejte poglavje *Presnovni procesi in energijska bilanca v nosečnosti*) omogoča, da vse celice in organi v vsakem trenutku dobijo ustrezno količino energije, čeprav je vnos energije s hrano samo občasen. Za normalno delovanje organizma ni pomembna zgolj kalorična vrednost hranil, ki jih dobijo celice in organi, temveč tudi njihova oblika. Zaradi presnovne specializiranosti se namreč nabor presnovnih poti, ki potekajo v različnih tipih celic in tkiv, razlikuje. Nekatere celice in tkiva za svoje delovanje vseskozi potrebujejo ustrezno raven koncentracije glukoze v krvi. Vzdrževanje normoglikemije oziroma preprečevanje hipoglikemije je zato ena izmed prednostnih nalog presnovne homeostaze.

Presnovna specializiranost celic in obligatorni uporabniki glukoze

Eritrociti nimajo mitohondrijev, v katerih sicer potekajo oksidativni procesi, in energijo (ATP) pridobijo z anaerobno razgradnjo glukoze do laktata (glukoza $\rightarrow$ 2laktat) (Slika 1). Za pridobivanje ATP ne morejo uporabiti maščobnih kislin, saj se te presnavljajo v mitohondrijih. Glikoliza je pomemben vir ATP tudi v belih mišičnih vlaknih, sredici ledvic, levkocitih in očesni leči, ki jih skupaj z eritrociti označujemo z izrazom glikolitična tkiva oziroma celice.



Slika 1. Eritrociti in živalce so obligatorni uporabniki glukoze, vendar jo presnovijo na različni način: eritrociti do laktata v anaerobni glikolizi, živalce pa oksidativno do ogljikovega dioksida in vode. Eritrociti so tipični predstavniki glikolitičnih celic oziroma tkiv (zaradi poenostavitve na sliki niso prikazani). Glukoza ni izključen vir energije za živalce, vendar so drugi viri v kvantitativnem smislu pomembni predvsem v posebnih okoliščinah, kot je na primer stradanje. Skeletne mišice, srce in jetra lahko oksidirajo glukozo ali maščobne kisline. Delež posameznega substrata je odvisen od presnovnih razmer v organizmu. V nosečnosti sta pomembna porabnika glukoze tudi plod in posteljica. Oksidacija glukoze predstavlja glavni vir ATP za plod, ki porabi 4–8 mg glukoze/kg/min (4).

Živalce oziroma možgani v običajnih razmerah ATP pridobijo skoraj izključno z oksidacijo glukoze ($\text{glukoza} + 6\text{O}_2 \rightarrow 6\text{CO}_2 + 6\text{H}_2\text{O}$) (Slika 1), k čemur le v manjši meri prispevajo alternativni viri energije, kot je na primer laktat. Alternativni viri energije so namreč v krvi v običajnih okoliščinah prisotni v relativno nizki (npr. laktat) oziroma povsem nezadostni (npr. ketonska telesa) koncentraciji ali pa je zaradi krvno-možganske pregrade nezadostno njihovo vstopanje v živalce (npr. proste maščobne kisline) (5, 6). Živalce šele v posebnih razmerah, kot sta na primer telesna aktivnost in stradanje, zmanjša porabo glukoze in prične v večji meri uporabljati laktat (med telesno aktivnostjo) ali ketonska telesa (med stradanjem). Ne glede na možnost uporabe alternativnih virov energije, pa živalce z njimi nikoli ne more povsem nadomestiti glukoze in je torej odvisno od njene prisotnosti v krvi. Glukoza vstopa v živalce v zadostni meri samo, če je njena koncentracija v krvi dovolj visoka. Celice živalca namreč privzemajo glukozo z difuzijo, kar pomeni, da bo tok glukoze vanje zadosten samo pri dovolj veliki koncentracijski razliki. Ker je živalce odločilnega

pomena za delovanje organizma, je s fiziološkega vidika razumljivo, da je koncentracija glukoze v krvi natančno uravnavana.

Nekateri organi, kot so skeletne mišice (zlasti rdeča mišična vlakna), srce in jetra, so za razliko od eritrocitov in živčevja presnovno zelo fleksibilni in lahko ATP pridobijo z oksidacijo glukoze ali maščobnih kislin (Slika 1). Pri tem velja splošno načelo, da se v teh organih, zlasti kadar v telesu primanjkuje glukoze (npr. ko smo tešči), preferenčno uporabljajo maščobne kisline, kar v funkcijskem smislu predstavlja način varčevanja z glukozo za živčevje in glikolitične celice oziroma tkiva (glej Sliko 2 v poglavju *Presnovni procesi in energijska bilanca v nosečnosti*).

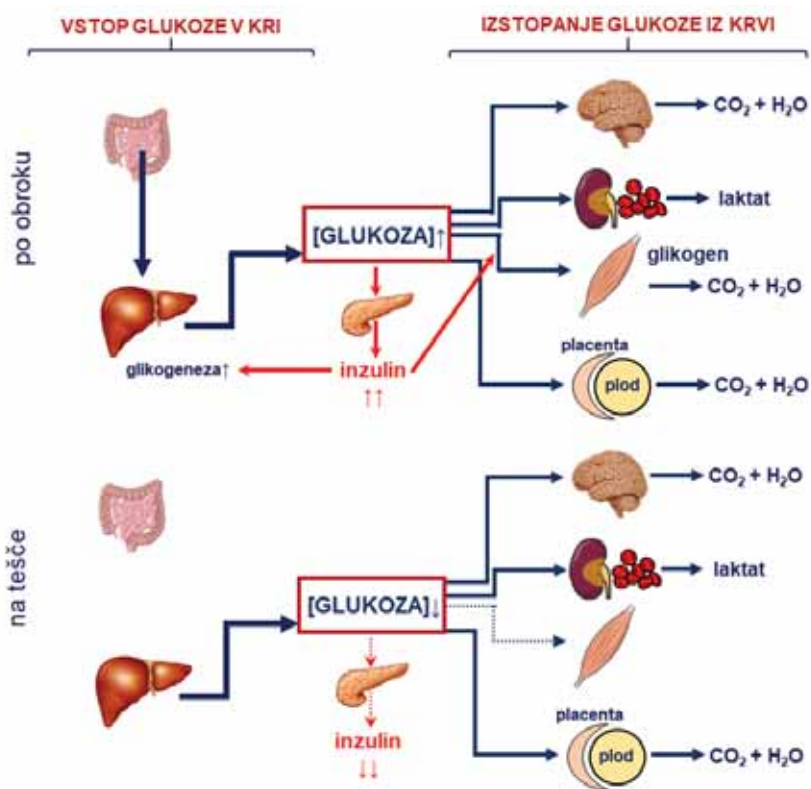
V nosečnosti se materinim tkivom kot porabnika glukoze pridružita še plod in posteljica. Plod, ki večino energije pridobi z oksidacijo glukoze (4–8 mg/kg/min) (4), privzema glukozo pasivno z difuzijo, kar pomeni, da je, podobno kot v živčevju, privzem odvisen od razlike v koncentraciji glukoze med materino in plodovo krvjo. Iz tega sledi, da mora biti za oskrbo ploda koncentracija glukoze v materini krvi višja kot v plodovi, hkrati pa mora biti njena raven tudi v ustreznem fiziološkem območju. Pri hiperglikemiji, ki nastane na primer pri NSB, bo plod prejel več glukoze, kot je potrebuje, kar ima lahko različne patofiziološke posledice (7). Pri hipoglikemiji bo okrnjeno pridobivanje energije v živčevju in drugih od glukoze odvisnih tkivih tako pri materi kot plodu, ker je v teh razmerah koncentracija glukoze v krvi prenizka, da bi glukoza lahko v zadostni meri vstopala v tkiva oziroma v plodovo kri. Transport glukoze skozi posteljico je odvisen od koncentracijske razlike med materino in plodovo krvjo, zato nanj vpliva tudi koncentracija glukoze v plodovi krvi: ob njenem znižanju se bo transport glukoze od matere do ploda zvečal, ob povečanju pa zmanjšal.

Presnovni mehanizmi, ki vzdržujejo normoglikemijo

V absorptivnem obdobju oziroma po obroku koncentracija glukoze v krvi naraste, kar spodbudi izločanje inzulina. Izločeni inzulin spodbudi sintezo glikogena (glikogenezo) v jetrih (Slika 2) in zavre sproščanje glukoze iz hepatocitov v kri, kar omeji postprandialni dvig koncentracije glukoze v krvi. Pod vplivom inzulina se spremeni tudi izstopanje glukoze iz krvi, vendar ne v vseh tkivih. Inzulin spodbudi privzem glukoze v skeletne mišice, ki so pri tem učinku kvantitativno najbolj pomembne, in maščevje. Glukoza, ki je vstopila v skeletne mišice se večinoma uskladišči v obliki glikogena, manjši del pa se oksidira, s čimer mišice pridobijo ATP (Slika 2). V živčevju in glikolitičnih tkivih potekata privzem glukoze in njena presnova neodvisno od koncentracije inzulina. Kadar je delovanje inzulina nezadostno, je po obroku sproščanje glukoze iz hepatocitov v kri neustrezno visoko, privzem glukoze v skeletne mišice in maščevje pa je zmanjšan, kar vodi v postprandialno hiperglikemijo.

Pri prehodu iz absorptivnega v postabsorptivno obdobje se koncentraciji glukoze in inzulina v krvi znižujeta (Slika 2). Zaradi padca koncentracije inzulina se prekine oziroma zmanjša vstopanje glukoze v skeletne mišice in maščevje. V teh razmerah skeletne mišice energijo pridobivajo predvsem z oksidacijo maščobnih kislin (glej Sliko 3 v poglavju

Presnovni procesi in energijska bilanca v nosečnosti). Ob tem živčevje in glikolitična tkiva, ki so obligatorni uporabniki glukoze in za njeno presnovo ne potrebujejo insulina, za pridobivanje ATP še naprej uporabljajo glukozo in vsako minuto porabijo kar 100–200 mg glukoze. V nosečnosti sta dodatna porabnika glukoze še plod in posteljica, kar pospeši zniževanje koncentracije glukoze v krvi. Ker je v zunajcelični tekočini le 12–20 g glukoze, bi brez ustreznega sproščanja glukoze v kri hitro nastopila hipoglikemija (6, 8). V postabsorptivnem obdobju so glavni vir glukoze jetra, ki ob zmanjšani koncentraciji insulina pospešeno izplavljajo glukozo, ki se sprostí pri glikogenolizi (razgradnji glikogena) oziroma nastane pri glukoneogenezi (sintezi glukoze iz laktata, glicerola in aminokislin, kot je alanin). Glukoneogeneza poteka tudi v ledvicah, ki (odvisno od razmer) lahko prispevajo glukozo v kri. V fizioloških razmerah je tvorba glukoze v jetrih natančno uravnavana, pri nezadostnem delovanju insulina, pa se njeno izplavljanje v postabsorptivnem obdobju čezmerno pospeši, kar povzroči hiperglikemijo na tešče.



Slika 2. Koncentracija glukoze v krvi je odvisna od dotoka glukoze v kri in njenega izstopanje iz krvi. Po obroku (absorptivno obdobje) zaradi absorpcije glukoza vstopa v kri v tankem črevesu, od koder po portalni krvi priteče do jeter in se nato razporedi po celotnem telesu. Na tešče (postabsorptivno obdobje) so glavni vir glukoze jetra, v katerih potekata glikogenoliza in glukoneogeneza. Glukozo

lahko v kri prispevajo tudi ledvice, ki so sposobne glukoneogeneze, količina sproščene glukoze pa je odvisna od razmer (več je npr. sprostitjo med stradanjem). Glukoza izstopa iz krvi in se v tkivih porablja ali skladišči. Privzem glukoze v živčevje in glikolitična tkiva (npr. sredica ledvic in eritrociti) je neodvisen od inzulina ter poteka tako po obroku kot na tešče. V skeletnih mišicah in maščevju (zaradi poenostavitve na sliki ni prikazano) je vstopanje in skladiščenje glukoze odvisno od inzulina in torej poteka predvsem po obroku, na tešče je poraba v teh tkivih majhna. V nosečnosti sta po obroku in na tešče pomembna porabnika glukoze tudi plod in posteljica. Prehod glukoze skozi posteljico je pasiven in ga določa koncentracijska razlika med materino in plodovo krvjo.

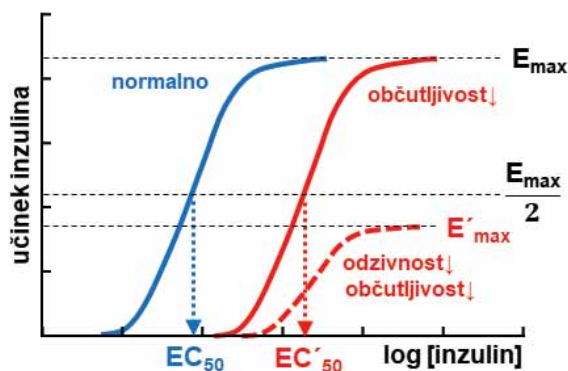
Spremembe v izločanju in delovanju inzulina v nosečnosti

V prvi polovici nosečnosti se zvečata vnos hrane in izločanja inzulina. Izločanje inzulina je zvečano kljub normalni ali celo prehodno povečani občutljivosti tkiv na inzulin (9). Mehanizem, ki spodbudi izločanje inzulina, ni jasen (9), morda k temu prispevata prolaktin in humani placentni laktogen (10). Inzulin spodbuja lipogenezo, kar skupaj z večjim vnosom hrane, vodi v tvorbo novih maščobnih zalog. S tem nastane energijska zaloga, ki je na voljo za povečane potrebe po energiji v drugi polovici nosečnosti in med dojenjem. Ker plod še ne porablja veliko energije, je kopičenje zalog predvsem priprava na povečane potrebe po energiji v drugi polovici nosečnosti in med dojenjem (11). Prehodno zvečana občutljivost na inzulin bi lahko pri nosečnicah, ki imajo sladkorno bolezen tipa 1, zmanjšala potrebo po inzulinu ali prispevala k večjemu tveganju za hipoglikemijo v tem obdobju (9). V drugi polovici nosečnosti se (zaradi dejavnikov, ki jih opisujemo v nadaljevanju) razvije inzulinska rezistenca (10), ki jo spremljajo pomembne spremembe v presnovi lipidov in glukoze. Presnovne spremembe dosežejo vrh v zadnjem trimesečju, ko so potrebe po energiji največje, inzulinska rezistenca pa najizrazitejša.

Fiziološka inzulinska rezistenca v nosečnosti

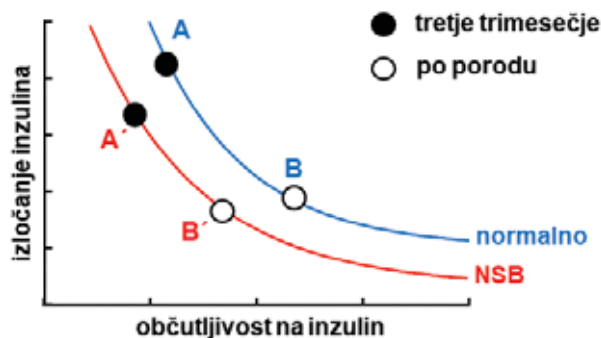
Inzulinska rezistenca označuje zmanjšano zmožnost inzulina, da sproži svoje presnovne učinke, kot je na primer vstop glukoze v skeletne mišice (Slika 3). K inzulinski rezistenci prispevata tako zmanjšana občutljivost (angl. *insulin sensitivity*) kot zmanjšana odzivnost na inzulin (angl. *insulin responsiveness*). Pri zmanjšani občutljivosti na inzulin je krivulja odvisnosti med koncentracijo in biološkim učinkom inzulina, kot je spodbuda privzema glukoze v tkiva, pomaknjena k večjim koncentracijam, pri katerih inzulin še lahko doseže svoj največji učinek (Slika 3). Pri zmanjšani odzivnosti je delovanje inzulina okrnjeno tudi pri visokih koncentracijah in maksimalnega (fiziološkega) učinka inzulina ni več mogoče doseči. Ker ločevanje med zmanjšano občutljivostjo in odzivnostjo v kliničnem okolju z

metodološkega vidika ni enostavno, se izraza pogosto uporabljata kot sinonima in pomenita le (pogosto nedefinirano) zmanjšano delovanje insulina v razmerah inzulinske rezistence. Glede na mehanizem oziroma okoliščine nastanka je inzulinska rezistenca lahko fiziološka, kot se to zgodi v normalno potekajoči nosečnosti, ali patološka, kot na primer pri sladkorni bolezni tipa 2.



Slika 3. Graf prikazuje odvisnost učinka insulina (npr. privzem glukoze v tkiva, skladiščenje glikogena itd.) od (logaritma) njegove koncentracije v normalnih razmerah in pri inzulinski rezistenci. Zmanjšana občutljivost pomeni, da je za doseganje presnovnih učinkov potrebna višja koncentracija insulina, kar se pokaže kot premik krivulje v desno. Inzulin polovico maksimalnega učinka ($E_{max}/2$) doseže pri višji koncentraciji (EC'_{50}) kot v normalnih razmerah (EC_{50}), vendar ob tem maksimalni učinek insulina (E_{max}) ni zmanjšan. Zmanjšana odzivnost na inzulin pomeni, da je zmanjšan njegov maksimalni učinek (E'_{max}). Normalnega največjega učinka (E_{max}) v tem primeru ni mogoče doseči tudi, če so koncentracije insulina zelo visoke.

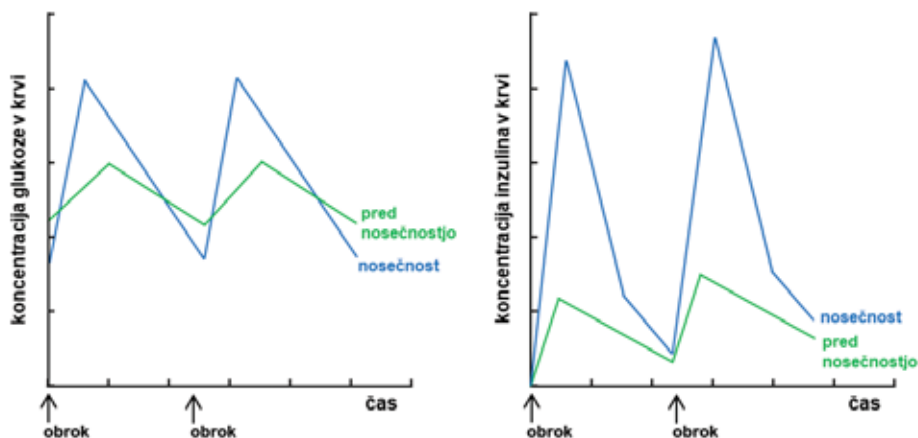
V drugi polovici nosečnosti se občutljivost za inzulin zmanjša za 50–60 % (Slika 4) (12), zlasti v skeletnih mišicah in maščevju, kar je primerljivo z inzulinsko rezistenco pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 (13). K nastanku inzulinske rezistence prispevajo hormoni in citokini, kot so placentni rastni hormon, kortizol, progesteron, tumorje nekrotizirajoči dejavnik- α (TNF- α) in humani placentni laktogen (10, 14–18). Nekaj prispeva tudi zvečana masa maščevja, vendar verjetno ni glavni razlog za njen nastanek. Po porodu se namreč inzulinska rezistenca zmanjša v nekaj dneh, torej v času, ko še ni večje spremembe v masi maščevja (19), kar kaže, da ima za nastanek inzulinske rezistence osrednji pomen posteljica oziroma hormoni in citokini, ki jih izloča.



Slika 4. Graf prikazuje izločanje inzulina v odvisnosti od občutljivosti na inzulin. Med nosečnostjo se razvije inzulinska rezistenca, kar se pokaže z zmanjšano občutljivostjo tkiv na inzulin. Zmanjšano občutljivost kompenzira zvečano izločanje inzulina. V tretjem trimesečju je občutljivost na inzulin najmanjša in izločanje inzulina največje (točka A). Po porodu inzulinska rezistenca izgine, kar se pokaže s povečanjem občutljivosti na inzulin (točka B, 3 mesece po porodu). Pri NSB je ob bolj izraženih inzulinskih rezistenci izločanje inzulina manjše kot v normalni nosečnosti (točka A'), zaradi česar presnovne homeostaze ni več mogoče vzdrževati. Po porodu se inzulinska rezistenca zmanjša, vendar občutljivost na inzulin pogosto ne doseže normalnih vrednosti (točka B'). Prirejeno po: (20, 21).

Presnovne posledice in fiziološki pomen inzulinske rezistence v nosečnosti

Presnovne posledice inzulinske rezistence so odvisne predvsem od odziva celic β . V normalno potekajoči nosečnosti celice β kompenzacijsko povečajo izločanje inzulina, njegova koncentracija v plazmi močno poraste, kar omogoči proženje presnovnih učinkov inzulina kljub inzulinski rezistenci (prim. Sliki 3 in 4). Bazalna in povprečna 24-urna koncentracija inzulina se lahko tudi podvoji (22), kar zadošča, da pri zdravi nosečnici koncentracija glukoze v krvi na tešče ne poraste. Prav nasprotno, koncentracija je običajno nekoliko nižja, čeprav ne doseže pravih hipoglikemičnih vrednosti (Slika 5). Drugače je po obroku, ko koncentracija glukoze kljub povečanemu izločanju inzulina poraste bolj kot pred nosečnostjo. To kaže, da je vstopanje glukoze v tkiva, zlasti skeletne mišice, kljub velikemu izločanju inzulina, zmanjšano. Relativna postprandialna hiperglikemija je verjetno fiziološko pomembna za oskrbo ploda z glukozo. Prenos glukoze skozi posteljico je namreč odvisen od njene koncentracije v krvi nosečnice, zato se ob tem oskrba ploda z glukozo zveča (23). Inzulinska rezistenca je z vidika ploda torej smiselna in koristna fiziološka prilagoditev.

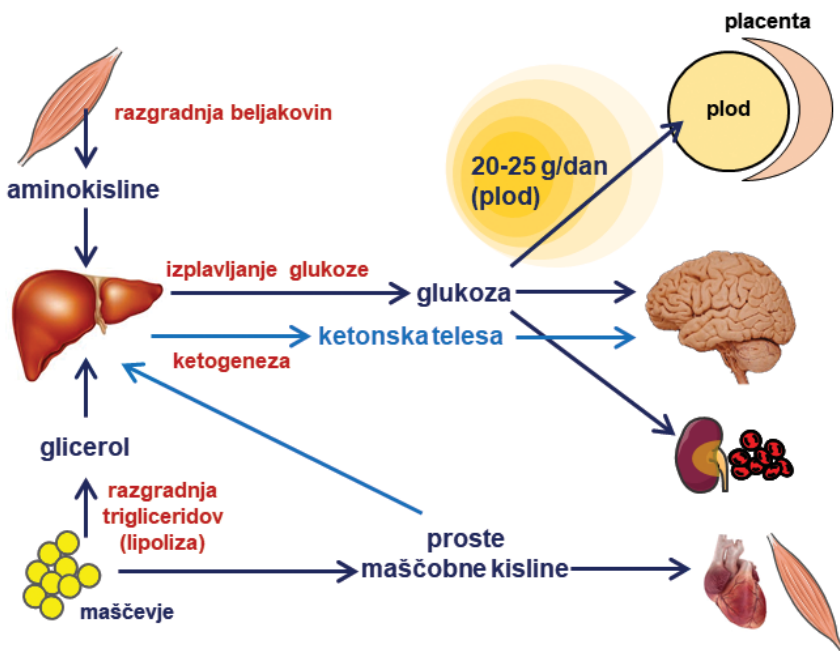


Slika 5. Shematski prikaz nihanj koncentracije glukoze v krvi in inzulina v tretjem trimesečju v primerjavi s stanjem pred nosečnostjo. Koncentracije glukoze v krvi na tešče (na sliki tik pred prvim obrokom) je v nosečnosti znižana, po obroku pa zvišana. Zvišani sta tudi bazalna in postprandialna koncentracija inzulina. Relativna postprandialna hiperglikemija kaže na to, da je v nosečnosti kompenzacija fiziološke inzulinske rezistence nepopolna kljub hiperinzulinemiji. Upadanje koncentracije glukoze v krvi je v urah po obroku v nosečnosti hitrejše kot pred nosečnostjo, kar je posledica zvečane porabe glukoze v nosečnosti. Prirejeno po: (24).

Ugotovitev, da se pri nosečnici z inzulinsko rezistenco hkrati pojavita relativna postprandialna hiperglikemija in znižana koncentracija glukoze v krvi na tešče (Slika 5), se na prvi pogled zdi nelogična, vendar ni presenetljiva, če upoštevamo, da se v nosečnosti povečata tako volumen plazme kot poraba ogljikovih hidratov (Slika 6). V eni izmed raziskav so na primer pokazali, da se je po porodu oksidacija ogljikovih hidratov zmanjšala z 282 g/dan na 210 g/dan (22). Zaradi energijskih potreb ploda in posteljice je poraba glukoze ves čas višja kot pred nosečnostjo in ostaja relativno visoka tudi ponoči, ko je oksidacija glukoze v večini tkiv zavrtja in se oksidirajo predvsem proste maščobne kisline. Proti koncu nosečnosti samo plod porabi kar 20–25 g glukoze dnevno (22), medtem ko pri odraslem človeku vsa glikolitična tkiva skupaj porabijo približno 36 g dnevno (8). Plod kot porabnik glukoze torej pomembno vpliva na koncentracijo glukoze v materini krvi.

Jetra na povečano porabo glukoze odgovorijo s pospešenim izplavljanjem glukoze v kri (Slika 6). Čeprav je v nosečnosti hitrost glukoneogeneze na tešče večja tudi za 30 % (12), to ne zadošča za vse dodatne potrebe po glukozi. Koncentracija glukoze v krvi se zato v postabsorptivnem obdobju hitro znižuje in doseže pri meritvi na tešče nižje vrednosti kot pred nosečnostjo (Slika 5). Zaradi inzulinske rezistence nosečnica v postabsorptivnem obdobju hitreje preklopi na oksidacijo maščob in ob tem oksidira manj glukoze, kar omeji padec njene koncentracije v krvi. Brez inzulinske rezistence bi bilo padanje koncentracije

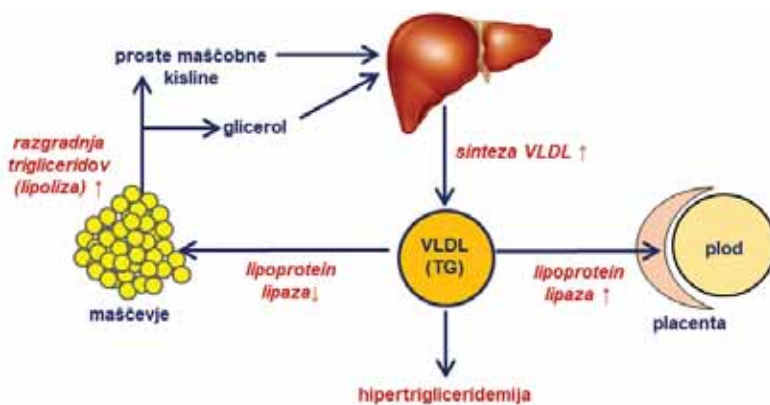
glukoze še hitrejšje, ker bi ob že tako povečani porabi glukoze zaradi ploda in posteljice dodatno glukozo porabila še nosečnica. Nosečnostna inzulinska rezistenca torej v postabsorptivnem obdobju ne povzroči hiperglikemije, temveč predstavlja obrambni mehanizem proti hipoglikemiji.



Slika 6. Plod in posteljica sta dodatna porabnika glukoze, kar na tešče predstavlja nevarnost za hipoglikemijo. Jetra vzdržujejo normoglikemijo s tvorbo in izplavljanjem glukoze v procesih glikogenolize in glukoneogeneze. Lipoliza je v nosečnosti pospešena zaradi inzulinske rezistence in izločanja lipolitičnih placentalnih hormonov (placentalnega laktogena in ravnega hormona). Pospešena lipoliza omogoči, da druga tkiva (mišice, jetra) oksidirajo predvsem maščobne kisline in tako zmanjšajo porabo glukoze in s tem tudi aminokislin, ki se porabljajo za glukoneogenezo. Zaradi te prilagoditve je več glukoze in aminokislin na voljo za potrebe ploda (privzem aminokislin pri plodu na sliki ni prikazan). Če od zadnjega obroka mine več kot 12–16 ur, se močno pospeši nastajanje ketonskih teles (ketogeneza), ki so alternativni vir energije za živčevje in plod, kar upočasni porabo glukoze in predstavlja dodaten obrambni mehanizem pred hipoglikemijo.

Inzulinska rezistenca pomembno prispeva tudi k nastanku fiziološke hipertrigliceridemije v nosečnosti. V nasprotju s skeletnimi mišicami in maščevjem, so jetra v nosečnosti še naprej občutljiva na učinke inzulina. Pod vplivom visokih koncentracij inzulina in estrogenov je sinteza trigliceridov v jetrih spodbujena, k čemur prispeva tudi zvečan dotok substratov za njihovo sintezo (Slika 7). Zaradi inzulinske rezistence in učinka lipolitičnih

placentnih hormonov v maščevju namreč poteka lipoliza in v kri se izplavi več prostih maščobnih kislin, ki se v jetrih ponovno zaestrijo z glicerolom v trigliceride in nato izplavijo v kri v obliki lipoproteinov VLDL. Ob tem je zaradi inzulinske rezistenca zmanjšana aktivnost lipoprotein lipaze v maščevju, kar zmanjša razgradnjo trigliceridov v lipoproteinih VLDL in njihovo odstranjevanje iz krvi (2, 25). Zaradi povečanega dotoka trigliceridov v plazmo in njihove zmanjšane razgradnje, koncentracija trigliceridov do konca nosečnosti postopno poraste za dvakrat do trikrat in doseže koncentracije v območju 2 mM (11, 26). Ker je v teh razmerah aktivnost lipoprotein lipaze v posteljici zvečana, hipertrigliceridemija izboljša oskrbo ploda s prostimi maščobnimi kislinami. Plod na tak način ne dobi le substratov za tvorbo ATP, temveč predvsem substrate za rast in razvoj tkiv, vključno z esencialnimi maščobnimi kislinami, kot sta linolenska in linolna kislina, ki jih med drugim potrebuje za razvoj možganov (27, 28). Inzulinska rezistenca v nosečnosti je torej, podobno kot v primeru glukoze, smiselna, ker vodi v fiziološko hipertrigliceridemijo, kar prispeva k oskrbi ploda z maščobnimi kislinami.



Slika 7. Zaradi inzulinske rezistence se zmanjša aktivnost lipoprotein lipaze v maščevju, kar zmanjša privzem trigliceridov (TG) iz lipoproteinov VLDL. Ob tem se zaradi zmanjšane delovanja inzulina in vpliva lipolitičnih placentnih hormonov pospeši razgradnja trigliceridov (lipoliza) v maščevju in s tem sproščanje prostih maščobnih kislin in glicerola v jetra. Ob povečanem dotoku prostih maščobnih kislin in glicerola v jetra visoke koncentracije inzulina in estrogenov spodbujajo nastanek trigliceridov in izplavljanje lipoproteinov VLDL v kri. K hipertrigliceridemiji poleg lipoproteinov VLDL prispevajo tudi drugi lipoproteinski delci, ki na sliki zaradi poenostavitve niso prikazani. V posteljici je aktivnost lipoprotein lipaze zvečana, kar skupaj s hipertrigliceridemijo poveča dotok prostih maščobnih kislin k plodu. Prirejeno po: (25–27, 29).

Patofiziološki pomen inzulinske rezistence v nosečnosti

Poenostavljeno rečeno, inzulinska rezistenca v drugi polovici nosečnosti omogoča preusmeritev glukoze in maščobnih kislin od nosečnice k plodu. Ker zaradi inzulinske rezistence nosečnica porabi manj glukoze, je ob povečanih potrebah ploda in posteljice po glukozi tudi tveganje za hipoglikemijo manjše. Inzulinska rezistenca s pridruženimi presnovnimi prilagoditvami je torej v nosečnosti fiziološko smiselna prilagoditev. Po drugi strani inzulinska rezistenca dodatno obremeni presnovne mehanizme in predstavlja tveganje za nastanek presnovnih motenj, kot so ekstrema hipertrigliceridemija, evglikemična ketoacidoza in NSB, ki jo obravnavamo v posebnem podpoglavju.

Ekstremna hipertrigliceridemija

Z inzulinsko rezistenco povezana hipertrigliceridemija, ki v normalni nosečnosti ne povzroča težav, se na primer lahko resno zaplete, če ima nosečnica kakšno od motenj v presnovi lipoproteinov. Pri ženskah s prirojeno zmanjšano aktivnostjo lipoprotein lipaze, ki imajo hipertrigliceridemijo že pred zanositvijo, se zaradi inzulinske rezistence in vpliva lipolitičnih placentnih hormonov koncentracija trigliceridov nenadzorovano poveča, kar vodi v ekstremno hipertrigliceridemijo. Če je v drugem in tretjem trimesečju v normalnih razmerah koncentracija trigliceridov v območju 1–2 mM, se v takšnih primerih lahko povzpne do ekstremnih vrednosti (20–100 mM). Ob tem se pojavijo zapleti, kot je akutni pankreatitis, ki akutno ogrozijo nosečnico in plod (26, 30).

Evglikemična ketoacidoza

Zaradi inzulinske rezistence so tudi sicer zdrave nosečnice nagnjene h ketozi, ki se lahko zaplete vse do prave ketoacidoze (31–33). Če od zadnjega obroka mine dlje časa (>12 ur), se v nosečnosti ob hitrem padanju koncentracije glukoze in inzulina v krvi močno pospeši ketogeneza v jetrih (Sliki 5 in 6). H ketogenezi prispeva tudi velik dotok prostih maščobnih kislin iz maščevja. Ker je v teh razmerah pospešena tudi glukoneogeneza, acetil-CoA, ki nastaja pri β -oksidaciji prostih maščobnih kislin v jetrih, težko vstopa v Krebsov cikel in se preusmeri v sintezo ketonskih teles acetoacetata in β -hidroksibutirata. Njuna koncentracija med stradanjem v nosečnosti narašča od dvakrat do trikrat hitreje kot običajno; po 36 urah stradanja lahko koncentracija acetoacetata doseže 0.6 mM in β -hidroksibutirata 2 mM (31), kar se sicer zgodi šele pri večdnevnem stradanju (6, 34). Hitro vzpostavitev mehanizmov, ki so značilni za dolgotrajnejše stradanje, zato pogosto označujejo kot »pospešeno stradanje« v nosečnosti.

Pri stradanju je ketogeneza načeloma ugoden prilagoditveni mehanizem, ker ketonska telesa deloma nadomestijo glukozo kot vir energije za živčevje in so torej del obrambe pred hipoglikemijo v razmerah, ko primanjkuje glukoze in drugih hranil. V nosečnosti se med stradanjem v redkih primerih ketogeneza tako pospeši, da se tudi pri ženski, ki nima sladkorne bolezni, razvije prava ketoacidoza. Takšne ketoacidoze ne spremlja hiperglikemija in gre torej za evglikemično ketoacidozo. Tveganje za takšen zaplet je največje v tretjem trimesečju, ko sta inzulinska rezistenca in poraba glukoze največji. Tipičen sprožilni dejavnik je bruhanje, ki traja od 24 ur do več dni (35), zaradi česar nosečnica ne uživa hrane ali zaužito hrano izbruha in zato v presnovnem smislu strada. Ob tem se koncentracija glukoze v krvi zniža, kar zavre izločanje inzulina in spodbudi izločanje glukagona in drugih antagonistov inzulina. Izločanje antagonistov inzulina se zveča tudi zaradi dehidracije, ki spremlja dolgotrajnejše bruhanje. Ker je v tretjem trimesečju polno razvita inzulinska rezistenca, je v takšnih razmerah delovanje inzulina izrazito nezadostno, kar spodbudi lipolizo, poveča dotok prostih maščobnih kislin v jetra, nenadzorovano pospeši ketogenezo in povzroči hudo evglikemično ketoacidozo, ki ogroža življenje nosečnice in ploda (35).

Patofiziološki mehanizmi, ki vodijo v nosečnostno sladkorno bolezen

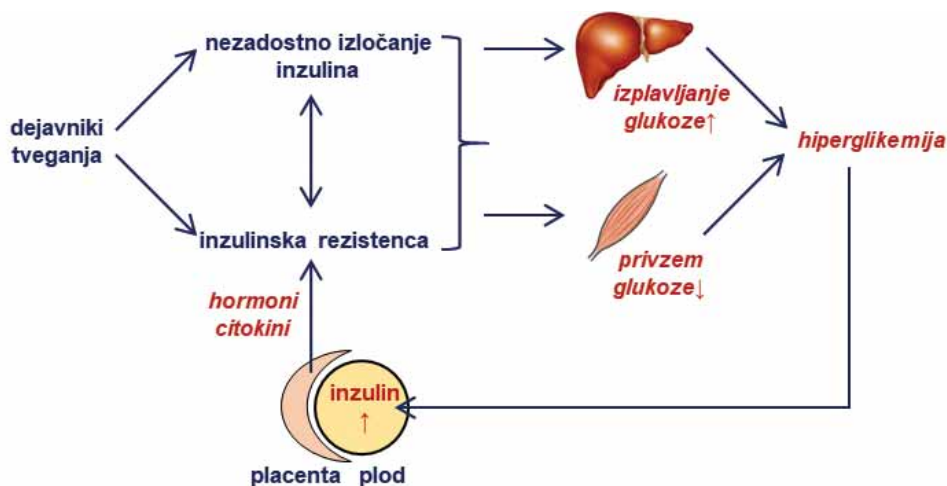
Inzulinska rezistenca v nosečnosti še posebej obremeni celice β , ki morajo za vzdrževanje presnovne homeostaze močno povečati izločanje inzulina (Slike 3–5). Če tega ne zmorejo, koncentracija inzulina ne doseže vrednosti, pri katerih bi inzulin lahko presegel učinke inzulinske rezistence, kar se pokaže kot NSB (3).

Pomanjkanje učinkov inzulina je načeloma lahko posledica dveh patofizioloških motenj (Slika 8): 1) hujše (patološke) inzulinske rezistence in/ali 2) zmanjšane funkcijske sposobnosti celic β . Prispevek posamezne motnje se med ženskami, ki jih prizadene NSB, razlikuje. Med dejavniki tveganja, ki povečujejo možnost motenega delovanja inzulina, je še posebej pomembna debelost.

Če ima ženska inzulinsko rezistenco in/ali motnjo v delovanju celic β že pred zanositvijo, celice β v zgodnjem delu nosečnosti sprva še v zadostni meri povečajo izločanje inzulina in vzdržujejo normoglikemijo. Ko se v drugi polovici nosečnosti zaradi delovanja placentalnih hormonov in citokinov inzulinska rezistenca stopnjuje, se potrebe po inzulinu še naprej povečujejo. Dodatnega izločanja inzulina zaradi patološke stopnje inzulinske rezistence in/ali motnje v svojem delovanju celice β ne zmorejo in presnovne homeostaze ni več mogoče

vzdrževati. Ko postanejo učinki inzulina nezadostni, se neustrezno poveča izplavljanje glukoze iz jeter v kri, ob tem je vstopanje glukoze v tkiva, kot so skeletne mišice, zmanjšano (Slika 8). Ker je dotok glukoze v kri zvečan, izstop pa zmanjšan, se razvije hiperglikemija.

Zaradi hiperglikemije se neustrezno zveča transport glukoze skozi posteljico, kar povzroči hiperinzulinemijo pri plodu (Slika 8). Inzulin s svojimi anaboličnimi učinki spodbuja pretvorbo viškov glukoze v trigliceride, zaradi česar se kopičijo maščobne zaloge, kar skupaj z rastnimi učinki inzulina vodi v pospešeno rast ploda oziroma makrosomijo. Visoka koncentracija glukoze v krvi nosečnice ni edini razlog za neustrezno zvečan transport glukoze skozi posteljico. Ker je transport pasiven in je torej odvisen od razlike v koncentraciji glukoze v krvi nosečnice in ploda, hiperinzulinemija, ki znižuje koncentracijo glukoze v plodovi krvi, povečuje koncentracijsko razliko in s tem posredno tudi transport glukoze skozi posteljico (3, 7). Po drugi strani plodova hiperinzulinemija zaradi zvečanega privzema glukoze znižuje koncentracijo glukoze v krvi nosečnice, s čimer nasprotuje stopnjevanju hiperglikemije. Plodova hiperinzulinemija lahko torej vpliva na oskrbo ploda z glukozo in koncentracijo glukoze v krvi nosečnice. Iz opisanega izhaja tudi, da je zaradi plodove hiperinzulinemije, če se ta enkrat vzpostavi in nato vztraja, oskrba ploda z glukozo lahko neustrezno velika (z vsemi škodljivimi posledicami) tudi ob sorazmerno malo zvečani koncentraciji glukoze v krvi nosečnice (7).



Slika 8. Če ima ženska že pred zanositvijo inzulinsko rezistenco in/ali motnjo v delovanju celic β , lahko postane izločanje inzulina v nosečnosti ob stopnjevanju inzulinske rezistence, ki ga sprožijo placentalni hormoni in citokini, nezadostno. Zaradi pomanjkanja učinkov inzulina se privzem glukoze v skeletne mišice zmanjša in izplavljanje glukoze iz jeter v kri čezmerno pospeši. Na tešče k hiperglikemiji prispeva predvsem prevelika tvorba glukoze v jetrih. V teh razmerah jetra tudi po obroku izplavljajo preveč glukoze, njeno vstopanje v skeletne mišice pa je ob tem zmanjšano, kar skupaj prispeva k postprandialni hiperglikemiji. Ker glukoza vstopa v plodovo kri pasivno, ima tudi plod hiperglikemijo. Zaradi hiperglikemije plodova trebušna slinavka zveča izločanje inzulina, kar vodi v hiperinzulinemijo.

Ker imajo hormoni in citokini, ki jih izloča posteljica, osrednjo vlogo pri indukciji inzulinske rezistence v nosečnosti, se delovanje inzulina običajno že takoj (v nekaj dneh) po porodu bistveno izboljša (19). Dodatno izboljšanje v delovanju inzulina v obdobju po porodu je posledica izgube telesne mase oziroma mase maščevja. V teh razmerah so potrebe po inzulinu bistveno manjše kot med nosečnostjo in hiperglikemija izgine. Kljub ponovni vzpostavitvi presnovnega ravnovesja, je vsaj relativna motnja v delovanju in/ali izločanju inzulina še vedno prisotna. To predstavlja tveganje, da se kasneje v življenju ob postopnem stopnjevanju motnje v delovanju celic β in/ali inzulinske rezistence (k čemur prispevajo staranje in različni drugi dejavniki, kot sta debelost in telesna neaktivnost), tudi izven nosečnosti pojavi sladkorna bolezen tipa 2 (3).

Ključna sporočila:

1. Inzulinska rezistenca, ki jo kompenzira zvečano izločanje inzulina, je v nosečnosti pomembna fiziološka prilagoditev in prispeva k ohranjanju presnovne homeostaze ženske in presnovno podpira razvoj ploda.
2. Ženska ima v drugi polovici nosečnosti oziroma tretjem trimesečju znižano koncentracijo glukoze na tešče, relativno hiperglikemijo po obroku in hipertrigliceridemijo, ki nastanejo kot posledica inzulinske rezistence, kompenzacijske hiperinzulinemije in/ali zvečane porabe glukoze, h kateri pomembno prispevata plod in posteljica.
3. Če (sicer povsem zdrava) nosečnica strada, inzulinska rezistenca skupaj z zvečano porabo glukoze predstavlja tveganje za razvoj evglikemične ketoacidoze.
4. NSB se razvije, če celice β ne zmorejo zadostnega povečanja izločanja inzulina, k čemur prispevata moteno delovanje celic β in/ali patološko zvečana inzulinska rezistenca, ki dodatno poveča potrebo po inzulinu.
5. Posteljica je glavni vir hormonov in citokinov, ki povzročajo inzulinsko rezistenco, zato se po porodu občutljivost tkiv na inzulin zveča.

Reference

1. Powe CE, Nodzenski M, Talbot O, Allard C, Briggs C, Leya MV, et al. Genetic Determinants of Glycemic Traits and the Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2018;67(12):2703-9.
2. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Metabolism in normal pregnancy. *Ser Matern Fetal Med*. 2016;17-27.
3. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):47.
4. Frayn KN, Evans RD. *Human metabolism : a regulatory perspective*. Fourth edition. ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2019. p. p.
5. Belanger M, Allaman I, Magistretti PJ. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell Metab*. 2011;14(6):724-38.
6. Cahill GF, Jr. President's address. Starvation. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1983;94:1-21.
7. Desoye G, Nolan CJ. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. *Diabetologia*. 2016;59(6):1089-94.
8. Frayn KN. *Metabolic regulation : a human perspective*. 3rd ed. Chichester, U.K. ; Malden, MA: Wiley-Blackwell Pub.; 2010. xii, 371 p., 2 p. of plates p.
9. Powe CE, Huston Presley LP, Locascio JJ, Catalano PM. Augmented insulin secretory response in early pregnancy. *Diabetologia*. 2019;62(8):1445-52.
10. Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18(6):409-16.
11. King JC. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(5 Suppl):1218S-25S.
12. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med*. 2014;31(3):273-81.
13. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 2005;115(3):485-91.
14. Fuglsang J, Ovesen P. Aspects of placental growth hormone physiology. *Growth Horm IGF Res*. 2006;16(2):67-85.
15. Angueira AR, Ludvik AE, Reddy TE, Wicksteed B, Lowe WL, Jr., Layden BT. New insights into gestational glucose metabolism: lessons learned from 21st century approaches. *Diabetes*. 2015;64(2):327-34.
16. Migeon CJ, Bertrand J, Wall PE. Physiological disposition of 4-C14-cortisol during late pregnancy. *J Clin Invest*. 1957;36(9):1350-62.
17. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE, et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes*. 2002;51(7):2207-13.
18. Beck P, Daughaday WH. Human placental lactogen: studies of its acute metabolic effects and disposition in normal man. *J Clin Invest*. 1967;46(1):103-10.
19. Mazaki-Tovi S, Kanety H, Pariente C, Hemi R, Yissachar E, Schiff E, et al. Insulin sensitivity in late gestation and early postpartum period: the role of circulating maternal adipokines. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(9):725-31.

20. Homko C, Sivan E, Chen X, Reece EA, Boden G. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):568-73.
21. Buchanan TA. Pancreatic B-cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(3):989-93.
22. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5 Suppl):1256S-61S.
23. von Versen-Hoeynck FM, Powers RW. Maternal-fetal metabolism in normal pregnancy and preeclampsia. *Front Biosci.* 2007;12:2457-70.
24. Phelps RL, Metzger BE, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy. XVII. Diurnal profiles of plasma glucose, insulin, free fatty acids, triglycerides, cholesterol, and individual amino acids in late normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140(7):730-6.
25. Herrera E. Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. *Endocrine.* 2002;19(1):43-55.
26. Alvarez JJ, Montelongo A, Iglesias A, Lasuncion MA, Herrera E. Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. *J Lipid Res.* 1996;37(2):299-308.
27. Herrera E. Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54 Suppl 1:S47-51.
28. Cetin I, Alvino G, Cardellicchio M. Long chain fatty acids and dietary fats in fetal nutrition. *J Physiol.* 2009;587(Pt 14):3441-51.
29. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Lipid metabolism during pregnancy and its implications for fetal growth. *Curr Pharm Biotechnol.* 2014;15(1):24-31.
30. Ma Y, Ooi TC, Liu MS, Zhang H, McPherson R, Edwards AL, et al. High frequency of mutations in the human lipoprotein lipase gene in pregnancy-induced chylomicronemia: possible association with apolipoprotein E2 isoform. *J Lipid Res.* 1994;35(6):1066-75.
31. Felig P. Maternal and fetal fuel homeostasis in human pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 1973;26(9):998-1005.
32. Kalhan S, Rossi K, Gruca L, Burkett E, O'Brien A. Glucose turnover and gluconeogenesis in human pregnancy. *J Clin Invest.* 1997;100(7):1775-81.
33. Tanner HL, Dekker Nitert M, Callaway LK, Barrett HL. Ketones in Pregnancy: Why Is It Considered Necessary to Avoid Them and What Is the Evidence Behind Their Perceived Risk? *Diabetes Care.* 2021;44(1):280-9.
34. Cahill GF, Jr., Herrera MG, Morgan AP, Soeldner JS, Steinke J, Levy PL, et al. Hormone-fuel interrelationships during fasting. *J Clin Invest.* 1966;45(1):1751-69.
35. Frise CJ, Mackillop L, Joash K, Williamson C. Starvation ketoacidosis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;167(1):1-7.

Vpliv nosečnosti sladkorne bolezni na plod

|

EVA SKUK
LILI STEBLOVNIK





POVZETEK

Nosečnostna sladkorna bolezen (NSB) je dejavnik tveganja za pojav zapletov v nosečnosti. Slabo urejena glikemija poveča tveganje za perinatalno obolevnost in umrljivost plodov ter novorojenčkov v primerjavi z zdravo populacijo nosečnic. Najpogostejši zaplet pri plodu je pospešena rast ploda in makrosomija, ki vpliva na slabše izide vaginalnega poroda ali na odločitev o porodu s carskim rezom. NSB poveča tveganje za polihidramniji v nosečnosti. Izpostavljenost ploda hiperglikemiji lahko v zgodnji nosečnosti povzroči razvojne nepravilnosti ali spontani splav, v drugem in tretjem trimesečju pa povzroči kronično hiperinzulinemijo pri plodu. Slednja povzroči povečan metabolizem, kar vodi v večjo porabo kisika in hipoksemijo ploda, v primeru, da posteljica ne zadovolji povečanih presnovnih potreb. Fetalna hipoksemija prispeva k povečani smrtnosti, presnovni acidozi, spremembam v izrabi železa in povečani eritropoezi pri plodu. Povečana sinteza eritropoetina vodi do policitemije in prerazporeditev zaloga železa, kar lahko prispeva h kardiomiopatiji. Plodova hiperinzulinemija naj bi tudi prispevala k zapoznelemu dozorevanju pljuč in posledično dihalni stiski novorojenčka. Pri novorojenčkih mater z NSB so pogostejše presnovne motnje: hipoglikemija, hipokalcemija, hipomagnezemija, hiperbilirubinemija v primerjavi z novorojenčki zdravih nosečnic. Vsi omenjeni zapleti se pogosteje pojavijo pri nosečnicah z neurejeno NSB, pri čemer je tveganje v primeru uravnjavajnja glikemije z inzulinom še večje kot pri uravnavanju glikemije z nefarmakološkimi ukrepi.

Ključne besede: porodni zapleti, hiperglikemija, hipoglikemija, makrosomija, polihidramniji, hipoksija

Uvod

Nosečnostna sladkorna bolezen (NSB) je dejavnik tveganja za pojav zapletov v nosečnosti. Hiperglikemija pri ženskah z NSB je lahko vzrok za večjo perinatalno obolevnost in umrljivost plodov v primerjavi z zdravo populacijo nosečnic (1). Hipoglikemije so pri NSB redkejše in ob tem nimamo zadovoljivih dokazov, da bi škodljivo vplivale na plod (2). Zapleti se pojavijo v 3 do 10 % vseh nosečnosti, od tega naj bi bila v 80 % primerov odgovorna neurejena glikemija zaradi NSB (3). Velja, da se z višanjem koncentracije glukoze v krvi nosečnice zvišuje pojavnost neugodnih perinatalnih izidov (4, 5). Tveganje za obolevnost pri plodu je večje, če nosečnica med nosečnostjo potrebuje zdravljenje z inzulinom, v primerjavi z obolevnostjo plodov, katerih nosečnice uravnavajo NSB z nefarmakološkimi ukrepi (6).

Delovanje posteljice

Posteljica je selektivna bariera med nosečnico in plodom, z nalogo prenosa hranil in odpadnih produktov. Z izločanjem hormonov in citokinov deluje kot imunski in endokrini organ (7). Rast ploda je pogojena z normalnim razvojem posteljice. Plod je odvisen od transporta

materinih presnovnih substratov (glukoza, laktat, aminokisline in proste maščobne kisline) za produkcijo energije, sintezo beljakovin in rast tkiv. Ti transportni mehanizmi so v ravnovesju med dostavo in porabo snovi in so uravnavani z endotelijsko funkcijo žilnega pleteža posteljice (8). Prenos preko posteljice se razlikuje za različne vrste hranil. Proteini prehajajo preko posteljice z aktivnim transportom preko prenašalcev, za kar je potrebna dodatna energija in transportni protein; lipidotopne molekule in kisik prehajajo z enostavno difuzijo, glukoza se prenaša z olajšano difuzijo preko glukoznega transporterja (GLUT-1) in je uravnavana s pretokom krvi v posteljici (9, 10). Glukoza je najpomembnejši substrat, ki prehaja skozi posteljico do ploda, saj plod večino energije proizvede z njeno oksidacijo (7). V drugi polovici nosečnosti se prenos glukoze v posteljici poveča, da zadosti naraščajočim presnovnim potrebam rastočega ploda. Povečan transport glukoze se pojavi zaradi večanja koncentracijskega gradienta glukoze od nosečnice proti plodu, s povečanjem kapacitete GLUT-1 prenašalcev in tudi s hormonsko regulacijo (inzulin in IGF-1) (10).

Plodova presnova glukoze (uporaba in oksidacija) je odvisna od koncentracije glukoze v plodovi krvi in od proizvodnje inzulina (8, 10). Trebušna slinavka se razvije v poznem prvem do zgodnjem drugem trimesečju in do sredine nosečnosti že proizvaja merljive vrednosti inzulina. Bazalno izločanje in z glukozo stimulirano izločanje inzulina se postopoma povečujeta z višino nosečnosti. Plodov inzulin poveča prepustnost za glukozo pri celicah, ki so občutljive na inzulín, kar poveča privzem in uporabo glukoze v plodova tkiva (10, 11).

Dobro urejene glikemije zagotavljajo dobro presnovno okolje plodu (12, 13). Pri hiperglikemiji je pospešena anabolna aktivnost ploda in torej večja potreba po kisiku, v posteljici so tako znaki hiperproliferacije in hipervaskularizacije za povečanje izmenjevalne površine. Na angiogenezo vpliva inzulín, hipoksija ploda pa povečuje sintezo žilnih rastnih faktorjev (14-17). Posteljica pri ženski z NSB in hiperglikemijo je težja in večja, razmerje med težo posteljice in ploda je povečano. Na ultrazvočnem pregledu opisujemo debelino posteljice, ki je značilno debelejša od 5 cm. Te spremembe so sorazmerne s stopnjo hiperglikemije in so povezane s pospešeno rastjo ploda s povečanim transportom glukoze, aminokislin in tudi drugih hranil (18-21).

Mikroskopsko v posteljici ob NSB pogosteje vidimo fibrinoidno nekrozo resic (stanje, pri katerem se stroma resic nadomesti s vezivnim tkivom), nezrelost resic, infarkte posteljice in povečano število plodovih eritrocitov v placentalnem žilju (kot označevalec kronične fetalne hipoksemije). Možne so lokalne ishemične spremembe, kar dodatno ogroža plod (12, 13). Povečanje presnove v feto-placentalnih tkivih dokazano poveča oksidativni stres v posteljici. Oksidativni stres pomeni neravnovesje med sintezo reaktivnih kisikovih in dušikovih spojin na eni strani ter aktivnostjo antioksidantnih spojin na drugi strani. Pri neurejeni NSB je v posteljici in krvi nosečnice in novorojenčka oslabiljena antioksidantna funkcija. Oboje prispeva k večji obolevnosti in tudi smrtnosti plodov nosečnic z NSB (21, 22).

Hiperglikemija ob različnih obdobjih gestacije

Vplivi NSB na plod so odvisni od višine nosečnosti in stopnje razvoja ploda ob pojavu NSB ter od trajanja in višine hiperglikemije.

Hiperglikemija v času zanositve in v prvem trimesečju nosečnosti

NSB se običajno razvije v drugi polovici nosečnosti po končani organogenezi ploda, zato nima vpliva na razvojne nepravilnosti pri plodu. Drugače je pri nosečnicah z znano predobstoječo sladkorno boleznijo, ki imajo zvišano tveganje za razvojne nepravilnosti in zgodnje zaplete v nosečnosti. Podobno je pri tistih, ki jim odkrijemo predobstoječo sladkorno bolezen šele v nosečnosti ali pa hiperglikemijo povzroči zelo zgoden pojav NSB.

Hiperglikemija pri nosečnici v času organogeneze deluje teratogeno na plod, učinke imenujemo diabetična embriopatija. Izraz zajema spontane splave in razvojne nepravilnosti ploda, ki so posledica hiperglikemije. Med najpogostejšimi razvojnimi nepravilnostmi prevladujejo kavdalni regresijski sindrom, situs inversus, napake v zapiranju nevralne cevi, razcep ustnic in neba, srčne in ledvične nepravilnosti (4, 23). Natančen mehanizem vpliva hiperglikemije na nepravilnosti ploda ni popolnoma pojasnjen in je najverjetneje odvisen od več dejavnikov. Domneve so, da lahko hiperglikemija povzroči poškodbe razvijajočega se rumenjakevega mehurčka, povečano proizvodnjo in sproščanje prostih kisikovih radikalov in motnje znotrajcelične signalizacije v kritičnem obdobju plodove organogeneze (24-26).

Hiperglikemično okolje močno vpliva na razvoj in delovanje posteljice (21). Spremembe so večje, če se hiperglikemija pri materi pojavi zgodaj v nosečnosti, v času, ko je razvoj (zlasti žilnega sistema posteljice) še nepopoln in je takrat posteljica najbolj občutljiva na okoljske dejavnike. Rast in razvoj posteljice je v prvih tednih nosečnosti upočasnjena, verjetno zaradi zmanjšanja proliferacije trofoblastov ob hiperglikemiji (27, 28). Nepravilna invazija trofoblasta v materine žile kot posledica nesorazmerja med proangiogenimi in antiangiogenimi dejavniki povzroča spontane splave in zaplete kasneje v nosečnosti, preeklampsijo in zastoj v rasti ploda (29, 30).

Hiperglikemija v drugem in tretjem trimesečju

Hiperglikemija v drugem in tretjem trimesečju povzroča večino zapletov povezanih z NSB: makrosomijo, pospešeno rast ploda, polihidramniji, prezgodnji porod, preeklampsijo, smrt ploda v maternici. Zapleti so pogostejši pri slabo urejeni sladkorni bolezni in jih z dobro urejenimi glikemijami v veliki meri lahko preprečujemo.

Makrosomija in pospešena rast ploda

Makrosomija se nanaša na maso ploda, ki presega določen prag, ne glede na gestacijsko starost. Prag je določen glede na povečano tveganje za slabe perinatalne izide, lahko pa gre za konstitucijsko velik plod. Makrosomija je najpogostejše opredeljena kot masa ploda enaka ali večja od 4000 gramov, nekateri jo opredeljujejo kot masa ploda enaka ali večja od 4500 gramov (31, 32). Pri nas dogovorjena definicija je masa več kot 4250 g.

Pospešena rast ploda pomeni ocenjeno maso ploda enako ali večjo od 90. centile za določeno gestacijsko starost. O pospešeni rasti govorimo tudi kadar pri zaporednih meritvah ocenjena masa ploda narašča hitreje kot je normalno pričakovano.

Mehanizem nastanka obeh stanj pri NSB razlaga Pedersenova hipoteza (33). Posledica hiperglikemije pri nosečnici je povečan prenos glukoze transplacentarno, ki z olajšano difuzijo prehaja v plodov krvni obtok, v smeri manjše koncentracije do izenačenja. Posledično je raven glukoze v fetalni krvi enaka koncentraciji v krvnem obtoku nosečnice. Po 20. tednu nosečnosti je trebušna slinavka ploda polno delujoča in ureja metabolizem glukoze pri plodu z izločanjem inzulina. Hiperglikemija tako povzroči hipertrofijo celic trebušne slinavke ploda in hiperinzulinemijo (34).

Kombinacija visokih koncentracij inzulina, glavnega anaboličnega hormona, in visokih koncentracij njegovega substrata glukoze ima za posledico izrazito rast inzulinsko občutljivih tkiv pri plodu (mišično, vezivno in maščobno). Spodbujeno je tudi shranjevanje glikogena v jetrih, povečana aktivnost jetrnih encimov, ki sodelujejo pri sintezi lipidov in kopičenje maščob. Še posebej izrazita je hepatomegalija, splenomegalija, kardiomegalija in kopičenje podkožnega maščevja. Pospešena rast ploda je tako asimetrična; obsega glave in stegnice se običajno sorazmerno večata, pospešena pa je rast obsega trebuha, prsnega koša in ramen (4). Pospešeno rast ploda zaradi hiperglikemije pri nosečnici lahko imenujemo debelost ploda. Pospešeno rast ploda lahko zaznamo že pri 20. do 28. tednih, izrazitejša pa postane po 32. tednu gestacije (35). Dokazano je, da višje koncentracije glukoze v krvi nosečnice, povzročajo izrazitejši hiperinzulinizem pri plodu in odstotek telesne maščobe pri novorojenčkih (36). Rast in masa ploda sta v veliki meri odvisna od drugih materinih dejavnikov, hiperglikemija je le eden izmed njih. Prekomerna telesna masa nosečnice je neodvisen dejavnik tveganja za pospešeno rast ploda in makrosomijo, vendar se pogosto pojavlja skupaj z NSB (37, 38).

Polihidramniji

Polihidramniji pomeni povečano količino plodovnice. Vzrokov je več. Sladkorna bolezen v nosečnosti (ne le NSB) povzroči od 8 do 25 % polihidramnijev (39). Polihidramniji pri nosečnicah z NSB najverjetneje nastane zaradi hiperglikemije ploda, ki vodi v poliurijo ploda in tako povečane količine plodovnice. Povezan je z visokimi koncentracijami glikiranega hemoglobina (HbA_{1c}) pri nosečnici in z makrosomijo ploda (40).

Razvoj plodovih pljuč

Pri normalno potekajoči nosečnosti je zrelost plodovih pljuč dosežena med 34. in 35. tednom nosečnosti, pri NSB pa v 37. tednu (41, 42). Čeprav mehanizem, s katerim sladkorna bolezen nosečnice vpliva na razvoj pljuč, ni natančno pojasnjen, zagotovo vemo, da imata hiperglikemija in hiperinzulinemija vlogo pri zakasnelem zorenju pljuč (42, 43). Pljučni surfaktant se sintetizira kasneje (4,16–18), zmanjšana je razpoložljivost substrata za sintezo pljučnega surfaktanta (44-50).

Vpliv na centralno živčevje

Spremenjen nivo inzulina pri plodu ženske z NSB ne vpliva le na periferna tkiva, temveč lahko neposredno vpliva tudi na razvoj centralnega živčnega sistema (51-54). Periferna in posledično intracerebralna hiperinzulinemija sta med razvojem možganov pri živalskih modelih povezana z nepravilnostmi v razvoju hipotalamusa (55). Postavljena je bila domneva, da dolgotrajna intrauterina izpostavljenost visokim koncentracijam inzulina lahko poveča apetit pri novorojenčku. Vloga inzulina v centralnem živčevju se namreč odraža v stimulaciji oreksigenih nevronov (torej tistih, ki spodbujajo apetit) in zmanjševanju anoreksigenih nevronov, kar lahko opazimo pri nekaterih novorojenčkih mater z NSB (56).

Hipoksija ploda in mrtvorojenost

Mrtvorojenost je opredeljena kot smrt ploda po 22. tednu nosečnosti. Perinatalna umrljivost pa zajema smrt ploda po 22. tednu in novorojenčka v prvih šestih dneh življenja. Neurejena glikemija pri nosečnicah s sladkorno boleznijo, vključno z NSB, poveča tveganje za mrtvorojenost in perinatalno umrljivost v primerjavi s splošno populacijo nosečnic

(57-59). Pred uvedbo zdravljenja je veljalo, da je nezdravljena NSB povečala tveganje za mrtvorojenost za približno štirikrat v primerjavi z zdravo populacijo nosečnic (60). V primeru dobre urejenosti glikemije pa to tveganje ni bistveno povišano. V zadnjih letih je predvsem v razvitejših državah z dobrim zdravstvenim varstvom nosečnic mrtvorojenost v povezavi z NSB redka. K zmanjšani stopnji mrtvorojenosti pripomorejo: zgodnje presejanje, ustrezno zdravljenje z inzulinom, natančnejše spremljanje nosečnosti in ustrezna indukcija poroda (61). V HAPO raziskavi je bila incidenca perinatalne smrti v 0.56 % nosečnosti (vključujoč fetalne v 68 % in neonatalne smrti v 32 %) (5).

Patofiziološki mehanizmi, ki vodijo v ogroženost in smrt ploda niso čisto natančno opredeljeni in so posledica več dejavnikov. Smrt ploda v maternici je pogostejša po 32. tednu nosečnosti (62). V polovici primerov je etiologija neznana, torej s kliničnim pregledom ali standardno obdukcijo ni bilo mogoče ugotoviti očitnega vzroka smrti ploda (63). Večina smrti plodov v maternici je najverjetneje posledica kronične fetalne hipoksije in/ali acidoze ploda, ki nastaneta zaradi hiperglikemije in hiperinzulinemije ploda (64). To lahko razložimo z že opisano Pedersenovo hipotezo (33), ki razlaga, da hiperglikemija pripelje do povečane porabe kisika zaradi živahnejšega anabolnega metabolizma pri plodu. Prenos kisika je lahko še bolj otežen zaradi mikroangiopatije, zlasti pri ženskah s slabše vodeno sladkorno boleznijo. Hipoksemija pri plodu kot posledica nezadostne dostave kisika za anabole procese poveča sintezo proangiogenih faktorjev v feto-placentarni enoti. Višje ravni teh dejavnikov spodbujajo proliferacijo endotelijskih celic posteljice - pospešen je angiogeni odziv s hipervaskularizacijskimi procesi v posteljici. Povečanje žilne površine za boljše izmenjavo snovi do hipoksičnega ploda je tako v določeni meri paradokсно, saj se poleg kisika ponovno poveča dotok glukoze in drugih hranil (ki so v materini krvi v izobilju), kar dodatno stimulira anabole procese, plodovo rast in pogloblja hipoksijo (65, 66). Tako se ustvari povratna zanka, ki pogloblja kompromitiranost ploda s kisikom (4)

Dokazov, ki potrjujejo, da je vzrok okvare ploda hipoksija, je več. V primeru kronične hipoksije ploda običajno namreč najdemo povišane ravni plodovega eritropoetina (EPO) v amnijski tekočini (64). Plod se na hipoksemijo odzove s povišanimi koncentracijami EPO. Ker se masa fetalnih rdečih krvnih celic poveča, se potreba po železu prav tako povečuje. Sledi prerazporeditev železa, ki se porabi za izgradnjo eritrocitov, v drugih organih v razvoju pa lahko železa primanjkuje (67). Dokazano je, da so višje koncentracije materinega glikiranega hemoglobina (HbA1c) v tretjem trimesečju v korelaciji z višjimi vrednostimi plodovega EPO v popkovnični krvi ob porodu. To pomeni, da je hiperglikemija pred porodom pri materi pomemben dejavnik, povezan s hipoksijo ploda. Ugotovljeno je bilo, da koncentracija EPO v plodovi plazmi pozitivno korelira z ravni inzulina v plodovnici (68). EPO nivoji v plazmi so dokazano višji tudi v primeru pospešene rasti ploda. Torej večji kot je plod, večje je tveganje za fetalno hipoksijo. Kot vzrok mrtvorojenosti je bila v nekaterih primerih opisana srčna disfunkcija ploda (63). Hiperglikemija matere in ploda, fetalna hiperinzulinemija in povečane koncentracije EPO lahko negativno vplivajo na plodovo srčno funkcijo (69), kar nam dokazujejo visoke ravni označevalcev akutne poškodbe miokarda (proBNP in troponina) v plodovi krvi v primeru slabo urejene glikemije v nosečnosti (69).

Vzrok za poglobljanje hipoksije je verjetno tudi v strukturnih spremembah posteljice, ki so opisane v prejšnjem odstavku (13).

Spol ploda in nosečnostna sladkorna bolezen

Znano je, da lahko spol ploda različno vpliva na izid nosečnosti (70). Posteljica moškega in ženskega ploda je dokazano različna v molekularni sestavi (71). Poleg molekularnih razlik pri posteljicah moških in ženskih plodov, je različen tudi odziv na okoljske dejavnike: spremembe v urejenosti glikemije v primeru NSB povzročijo specifične spremembe v transkripciji beljakovin, ki so bolj izrazite pri plodu ženskega spola. Plod ženskega spola naj bi se tudi močneje odzival na intrauterine spremembe, povezane z NSB, saj je ob rojstvu večkrat opazna inzulinska rezistenca novorojenčka pri novorojenkah. Ti podatki lahko kažejo, da je plod ženskega spola bolj prilagodljiv na okoljske spremembe kot plod moškega spola (72, 73). Nasprotno pa je verjetnost pojava NSB večja pri nosečnicah s plodom moškega spola (70, 74).

Epigenetske spremembe pri plodu

Epigenetika je razvijajoče se področje molekularne biologije, ki preučuje spremembe v izražanju genov, ki niso povezane s spremembami v zaporedju DNK. Na izražanje genov vplivajo kemične modifikacije molekule DNK z dvema glavnima epigenetskima procesoma, metilacijo in histonsko modifikacijo DNK verige (75). Procesu vodita v modulacijo izražanja genov pod vplivom okoljskih dejavnikov iz ene generacije celic v drugo (76). Hiperglikemično okolje v maternici in posledično povečana produkcija inzulina pri plodu vplivata na izražanje plodovih genov vpletenih v metabolizem z metilacijo DNK v genih ključnih za razvoj trebušne slinavke, izrabo glukoze v perifernih tkivih ter odpornosti na inzulin (77). Okolje v maternici pri NSB z epigenetskimi spremembami v plodovih genih tako vodi v povečano tveganje za razvoj kroničnih presnovnih obolenj otroka kasneje v življenju (sladkorne bolezni tipa 2, debelosti) (34, 78).

Obolevnost novorojenčkov

Pri nosečnicah z NSB poročajo o večjem tveganju za zaplete pri novorojenčkih: hipoglikemija, hiperbilirubinemija, hipokalcemija, hipomagnezemija, policitemija, dihalna stiska, kardiomiopatija. Ta tveganja v veliki meri zmanjšamo z urejenostjo glikemije v nosečnosti. Podrobnosti so opisane v poglavju Novorojenček matere z nosečnostno sladkorno boleznijo.

Zaključek

NSB je dejavnik tveganja za perinatalno obolevnost in umrljivost plodov ter novorojenčkov v primerjavi z zdravo populacijo nosečnic. Vsi zapleti se pogosteje pojavijo pri nosečnicah z neurejeno NSB, pri čemer je tveganje v primeru uravnavanja glikemije z inzulinom večje kot pri uravnavanju glikemije z nefarmakološkimi ukrepi.

NSB se večinoma pojavi v drugi polovici nosečnosti, zato zanjo ni značilno zvišano tveganje za teratogeno delovanje hiperglikemije na plod v času organogeneze. Hiperglikemija v drugem in tretjem trimesečju je povezana z zapleti kot so smrt ploda v maternici, hipoksija ploda, kasnejše dozorevanje pljuč ploda, polihidramniji, najpogosteje pa vpliva na rast ploda in povzroča debelost ploda in makrosomijo. Posledice se zaradi epigenetskih mehanizmov izrazijo tudi v odraslem življenju. Temelj preprečevanja kratkoročnih in dolgoročnejših zapletov pri plodu je zato optimalno uravnavanje glikemije pri nosečnicah z NSB.

Ključna sporočila:

1. NSB vpliva na zdravje, rast in razvoj ploda ter poveča tveganje za zaplete pri plodu, novorojenčku ter kasneje v življenju.
2. Najpogostejši zapleti pri plodu so pospešena rast ploda in makrosomija, ob tem polihidramniji. Hiperglikemija pri nosečnici je povezana z razvojnimi nepravilnostmi ploda, mrtvorojenostjo, hipoksijo ploda, kardiomiopatijo ploda in novorojenčka, obporodnimi poškodbami novorojenčka, dihalno stisko in presnovnimi zapleti pri novorojenčku.
3. Zapleti so pogostejši pri slabo urejeni sladkorni bolezni in jih z dobro urejenimi glikemijami v veliki meri lahko preprečimo.

Reference

1. North AF, Jr., Mazumdar S, Logrillo VM. Birth weight, gestational age, and perinatal deaths in 5,471 infants of diabetic mothers. *J Pediatr.* 1977;90(3):444-7.
2. Cianni G, Lencioni C, Lacaria E, Russo L. Hypoglycemia in diabetic pregnancy. 2018. p. 432-40.
3. Landon MB, Gabbe SG. Diabetes mellitus and pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1992;19(4):633-54.

4. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin North Am.* 2004;51(3):619-37, viii.
5. Group THSCR. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *New England Journal of Medicine.* 2008;358(19):1991-2002.
6. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, Nizard J, Alla F, Hartemann A, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia.* 2017;60(4):636-44.
7. Jansson T, Powell TL. Placental nutrient transfer and fetal growth. *Nutrition.* 2000;16(7-8):500-2.
8. Desoye G, Hauguel-de Mouzon S. The human placenta in gestational diabetes mellitus. The insulin and cytokine network. *Diabetes Care.* 2007;30 Suppl 2:S120-6.
9. Bauer MK, Harding JE, Bassett NS, Breier BH, Oliver MH, Gallaher BH, et al. Fetal growth and placental function. *Mol Cell Endocrinol.* 1998;140(1-2):115-20.
10. Hay WW, Jr. Placental-fetal glucose exchange and fetal glucose metabolism. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2006;117:321-39; discussion 39-40.
11. Hay WW, Jr. Recent observations on the regulation of fetal metabolism by glucose. *J Physiol.* 2006;572(Pt 1):17-24.
12. Evers IM, Nikkels PG, Sikkema JM, Visser GH. Placental pathology in women with type 1 diabetes and in a control group with normal and large-for-gestational-age infants. *Placenta.* 2003;24(8-9):819-25.
13. Björk O, Persson B. Villous structure in different parts of the cotyledon in placentas of insulin-dependent diabetic women. A morphometric study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1984;63(1):37-43.
14. Arany E, Hill DJ. Fibroblast growth factor-2 and fibroblast growth factor receptor-1 mRNA expression and peptide localization in placentae from normal and diabetic pregnancies. *Placenta.* 1998;19(2-3):133-42.
15. Grissa O, Yessoufou A, Mrisak I, Hichami A, Amoussou-Guenou D, Grissa A, et al. Growth factor concentrations and their placental mRNA expression are modulated in gestational diabetes mellitus: possible interactions with macrosomia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2010;10:7.
16. Lassance L, Miedl H, Absenger M, Diaz-Perez F, Lang U, Desoye G, et al. Hyperinsulinemia Stimulates Angiogenesis of Human Fetoplacental Endothelial Cells: A Possible Role of Insulin in Placental Hypervascularization in Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2013;98(9):E1438-E47.
17. Hiden U, Lassance L, Tabrizi NG, Miedl H, Tam-Amersdorfer C, Cetin I, et al. Fetal insulin and IGF-II contribute to gestational diabetes mellitus (GDM)-associated up-regulation of membrane-type matrix metalloproteinase 1 (MT1-MMP) in the human feto-placental endothelium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3613-21.
18. Madazli R, Tuten A, Calay Z, Uzun H, Uludag S, Ocak V. The incidence of placental abnormalities, maternal and cord plasma malondialdehyde and vascular endothelial growth factor levels in women with gestational diabetes mellitus and nondiabetic controls. *Gynecol Obstet Invest.* 2008;65(4):227-32.
19. Laurini RN, Visser GH, van Ballegooie E, Schoots CJ. Morphological findings in placentae of insulin-dependent diabetic patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Placenta.* 1987;8(2):153-65.
20. Desoye G, Korgun ET, Ghaffari-Tabrizi N, Hahn T. Is fetal macrosomia in adequately controlled diabetic women the result of a placental defect?--a hypothesis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;11(4):258-61.

21. Daskalakis G, Marinopoulos S, Krielesi V, Papapanagiotou A, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Placental pathology in women with gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(4):403-7.
22. Campbell IW, Duncan C, Urquhart R, Evans M. Placental dysfunction and stillbirth in gestational diabetes mellitus. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2009;9(1):38-40.
23. Mitanchez D, Yzydorczyk C, Siddeek B, Boubred F, Benahmed M, Simeoni U. The offspring of the diabetic mother--short- and long-term implications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(2):256-69.
24. Reece EA, Homko CJ. Why do diabetic women deliver malformed infants? *Clin Obstet Gynecol*. 2000;43(1):32-45.
25. Hod M. Advances in the understanding of diabetic embryopathy: signal transduction. *Early Pregnancy*. 1996;2(2):121-8.
26. Sadler TW, Hunter ES, 3rd, Wynn RE, Phillips LS. Evidence for multifactorial origin of diabetes-induced embryopathies. *Diabetes*. 1989;38(1):70-4.
27. Pietryga M, Brazert J, Wender-Ozegowska E, Dubiel M, Gudmundsson S. Placental Doppler velocimetry in gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med*. 2006;34(2):108-10.
28. Dicker D, Feldberg D, Yeshaya A, Peleg D, Karp M, Goldman JA. Fetal surveillance in insulin-dependent diabetic pregnancy: predictive value of the biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;159(4):800-4.
29. Ventolini G, Neiger R, Hood D, Belcastro C. Update on assessment of fetal lung maturity. *J Obstet Gynaecol*. 2005;25(6):535-8.
30. Johnson JM, Lange IR, Harman CR, Torchia MG, Manning FA. Biophysical profile scoring in the management of the diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1988;72(6):841-6.
31. Modanlou HD, Dorchester WL, Thorosian A, Freeman RK. Macrosomia--maternal, fetal, and neonatal implications. *Obstet Gynecol*. 1980;55(4):420-4.
32. Boyd ME, Usher RH, McLean FH. Fetal macrosomia: prediction, risks, proposed management. *Obstet Gynecol*. 1983;61(6):715-22.
33. Pedersen J. Diabetes and pregnancy; blood sugar of newborn infants during fasting and glucose administration. *Nord Med*. 1952;47(30):1049.
34. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab*. 2015;66 Suppl 2:14-20.
35. Sovio U, Murphy HR, Smith GC. Accelerated Fetal Growth Prior to Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study of Nulliparous Women. *Diabetes Care*. 2016;39(6):982-7.
36. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. 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.
37. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(3):964-8.
38. Bhattacharya S, Campbell DM, Liston WA, Bhattacharya S. Effect of Body Mass Index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. *BMC Public Health*. 2007;7:168.
39. Moore LE. Amount of polyhydramnios attributable to diabetes may be less than previously reported. *World J Diabetes*. 2017;8(1):7-10.

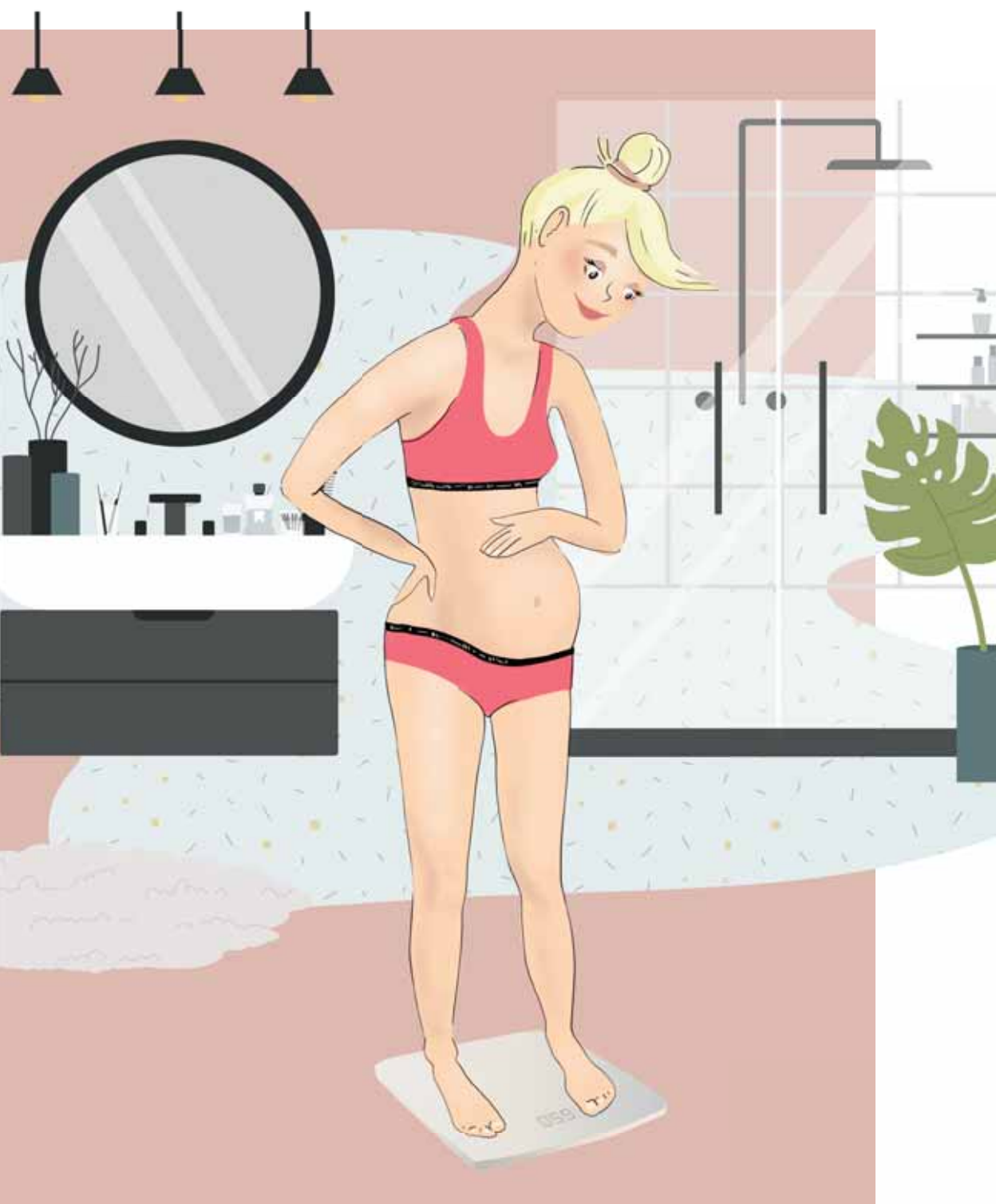
40. Vink JY, Poggi SH, Ghidini A, Spong CY. Amniotic fluid index and birth weight: is there a relationship in diabetics with poor glycemic control? *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(3):848-50.
41. Langer O. The controversy surrounding fetal lung maturity in diabetes in pregnancy: a re-evaluation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;12(6):428-32.
42. Engle MJ, Langan SM, Sanders RL. The effects of insulin and hyperglycemia on surfactant phospholipid synthesis in organotypic cultures of type II pneumocytes. *Biochim Biophys Acta.* 1983;753(1):6-13.
43. Grenache DG, Gronowski AM. Fetal lung maturity. *Clin Biochem.* 2006;39(1):1-10.
44. Thulesen J, Poulsen SS, Nexø E, Raaberg L. Epidermal growth factor and lung development in the offspring of the diabetic rat. *Pediatr Pulmonol.* 2000;29(2):103-12.
45. Carlson KS, Smith BT, Post M. Insulin acts on the fibroblast to inhibit glucocorticoid stimulation of lung maturation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1984;57(5):1577-9.
46. Gluck L, Kulovich MV. Lecithin-sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1973;115(4):539-46.
47. Possmayer F, Yu SH, Weber JM, Harding PG. Pulmonary surfactant. *Can J Biochem Cell Biol.* 1984;62(11):1121-33.
48. Ferroni KM, Gross TL, Sokol RJ, Chik L. What affects fetal pulmonary maturation during diabetic pregnancy? *Am J Obstet Gynecol.* 1984;150(3):270-4.
49. Tydén O, Berne C, Eriksson UJ, Hansson U, Stangenberg M, Persson B. Fetal maturation in strictly controlled diabetic pregnancy. *Diabetes Res.* 1984;1(3):131-4.
50. Ylinen K. High maternal levels of hemoglobin A1c associated with delayed fetal lung maturation in insulin-dependent diabetic pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1987;66(3):263-6.
51. Werner H, LeRoith D. Insulin and insulin-like growth factor receptors in the brain: physiological and pathological aspects. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(12):1947-53.
52. Sara VR, Hall K, Misaki M, Fryklund L, Christensen N, Wetterberg L. Ontogenesis of somatomedin and insulin receptors in the human fetus. *J Clin Invest.* 1983;71(5):1084-94.
53. Plagemann A. A matter of insulin: developmental programming of body weight regulation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(3):143-8.
54. Davidowa H, Plagemann A. Inhibition by insulin of hypothalamic VMN neurons in rats overweight due to postnatal overfeeding. *Neuroreport.* 2001;12(15):3201-4.
55. Plagemann A, Harder T, Rake A, Melchior K, Rittel F, Rohde W, et al. Hypothalamic insulin and neuropeptide Y in the offspring of gestational diabetic mother rats. *Neuroreport.* 1998;9(18):4069-73.
56. Linder K, Schleger F, Ketterer C, Fritsche L, Kiefer-Schmidt I, Hennige A, et al. Maternal insulin sensitivity is associated with oral glucose-induced changes in fetal brain activity. *Diabetologia.* 2014;57(6):1192-8.
57. Gîrz BA, Divon MY, Merkatz IR. Sudden fetal death in women with well-controlled, intensively monitored gestational diabetes. *J Perinatol.* 1992;12(3):229-33.
58. Aberg A, Rydhström H, Källén B, Källén K. Impaired glucose tolerance during pregnancy is associated with increased fetal mortality in preceding sibs. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997;76(3):212-7.
59. Dudley DJ. Diabetic-associated stillbirth: incidence, pathophysiology, and prevention. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2007;34(2):293-307, ix.

60. O'Sullivan JB, Charles D, Mahan CM, Dandrow RV. Gestational diabetes and perinatal mortality rate. *Am J Obstet Gynecol.* 1973;116(7):901-4.
61. Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EM, McFarland MB, Berkus MD, Arrendondo F. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(4):1036-46; discussion 46-7.
62. Casson IF. Pregnancy in women with diabetes--after the CEMACH report, what now? *Diabet Med.* 2006;23(5):481-4.
63. Mathiesen ER, Ringholm L, Damm P. Stillbirth in diabetic pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(1):105-11.
64. Teramo KA. Obstetric problems in diabetic pregnancy - The role of fetal hypoxia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(4):663-71.
65. Coomarasamy A, Connock M, Thornton J, Khan KS. Accuracy of ultrasound biometry in the prediction of macrosomia: a systematic quantitative review. *Bjog.* 2005;112(11):1461-6.
66. Malin GL, Bugg GJ, Takwoingi Y, Thornton JG, Jones NW. Antenatal magnetic resonance imaging versus ultrasound for predicting neonatal macrosomia: a systematic review and meta-analysis. *Bjog.* 2016;123(1):77-88.
67. Philipps AF, Porte PJ, Stabinsky S, Rosenkrantz TS, Raye JR. Effects of chronic fetal hyperglycemia upon oxygen consumption in the ovine uterus and conceptus. *J Clin Invest.* 1984;74(1):279-86.
68. Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, Voutilainen P, Stenman UH, McKinlay SM, et al. Direct relationship of antepartum glucose control and fetal erythropoietin in human type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy. *Diabetologia.* 1990;33(6):378-83.
69. Salvesen DR, Brudenell JM, Snijders RJ, Ireland RM, Nicolaidis KH. Fetal plasma erythropoietin in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(1 Pt 1):88-94.
70. Sheiner E, Levy A, Katz M, HersHKovitz R, Leron E, Mazor M. Gender does matter in perinatal medicine. *Fetal Diagn Ther.* 2004;19(4):366-9.
71. Lampl M, Jeanty P. Timing is everything: a reconsideration of fetal growth velocity patterns identifies the importance of individual and sex differences. *Am J Hum Biol.* 2003;15(5):667-80.
72. Wilkin TJ, Murphy MJ. The gender insulin hypothesis: why girls are born lighter than boys, and the implications for insulin resistance. *Int J Obes (Lond).* 2006;30(7):1056-61.
73. Cvitic S, Longtine MS, Hackl H, Wagner K, Nelson MD, Desoye G, et al. The human placental sexome differs between trophoblast epithelium and villous vessel endothelium. *PLoS One.* 2013;8(10):e79233-e.
74. Retnakaran R, Kramer CK, Ye C, Kew S, Hanley AJ, Connelly PW, et al. Fetal sex and maternal risk of gestational diabetes mellitus: the impact of having a boy. *Diabetes Care.* 2015;38(5):844-51.
75. Handel AE, Ebers GC, Ramagopalan SV. Epigenetics: molecular mechanisms and implications for disease. *Trends Mol Med.* 2010;16(1):7-16.
76. Bollati V, Baccarelli A. Environmental epigenetics. *Heredity (Edinb).* 2010;105(1):105-12.
77. El Hajj N, Pliushch G, Schneider E, Dittrich M, Müller T, Korenkov M, et al. Metabolic programming of MEST DNA methylation by intrauterine exposure to gestational diabetes mellitus. *Diabetes.* 2013;62(4):1320-8.
78. Moore TR. Fetal exposure to gestational diabetes contributes to subsequent adult metabolic syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6):643-9.

Debelost in nosečnost

POLONA PEČLIN
POLONA GERČAR VIČIČ





POVZETEK

Z naraščanjem pojava debelosti v splošni populaciji narašča tudi delež debelih žensk v re-produktivni dobi ter s tem tudi delež debelih nosečnic. V Sloveniji je nosečnic z indeksom telesne mase (ITM) nad 30 kg/m² kar 9 %. Debelost v nosečnosti (neodvisno od prisotnosti nosečnostne sladkorne bolezni (NSB)) je povezana s številnimi zapleti v nosečnosti, tako pri nosečnici kot tudi pri plodu, in sicer z zgodnjim splavom, razvojnimi nepravilnostmi, gestacijsko hipertenzijo in preeklampsijo, NSB, prezgodnjim porodom in velikim plodom za višino nosečnosti. Več je induciranih porodov, urgentnih carskih rezov ter zapletov po porodu (poporodnih krvavitev, okužb ran, trombembolizmov idr). Nedonošenčki mater z ITM>30 kg/m² imajo pomembno več periventrikularne levkomalacije, poleg tega imajo otroci nosečnic s povišanim ITM povečano tveganje, da tudi sami v otroški ali odrasli dobi razvijejo debelost. Zaradi vsega naštetega je pomembno, da ženskam s prekomerno telesno maso zmanjšanje telesne mase svetujemo že pred zanositvijo.

Na zaplete v nosečnosti vpliva tudi porast telesne mase med nosečnostjo. Leta 2009 so bila izdana posodobljena priporočila o porastu telesne mase v nosečnosti, ob katerih naj bi bile kratkoročne in dolgoročne posledice za mater in otroka najbolj ugodne. Pomembno je, da nosečnici v začetku nosečnosti razložimo pomen primerne porasta mase in ji po potrebi predlagamo celostno spremembo življenjskega sloga – najlažje s kombinacijo strokovnega informiranja, s prilagoditvijo telesne aktivnosti, primerno prehrano in psihološko podporo. Nosečnost je namreč prepoznana kot idealen čas za spremembe v smeri bolj zdravega življenjskega sloga in tako predstavlja pri nosečnicah z ITM>30 kg/m² možnost za izboljšanje zdravja matere in ploda, dolgoročno pa tudi otroka, družine in celostne družbe.

Ključne besede: debelost, porast telesne mase med nosečnostjo, ITM (indeks telesne mase), svetovanje, sprememba življenjskega sloga

Uvod

Debelost je kronična bolezen, za katero je značilno čezmerno kopičenje maščevja v telesu. Povzroča motnje v telesnih funkcijah in presnovnih procesih. Definiramo jo z indeksom telesne mase (ITM = teža/višina²) nad 30 kg/m². V razvitem svetu dobiva razsežnosti epidemije, saj je prevalenca debelosti iz leta 1975, ko je znašala 7 %, do leta 2014 narasla kar na 14 % (1). Predstavlja velik družbenoekonomski in zdravstveni problem, saj sta prekomerna prehranjenost in debelost pomembna dejavnika tveganja za srčno-žilne bolezni, sladkorno bolezen, skeletno-mišične bolezni in nekatere rakave bolezni (rak endometrija, dojke, črevesja) in pomenita velik dejavnik tveganja za obolevnost in prezgodnjo umrljivost prebivalstva.

Debelost in nosečnost

Z naraščanjem pojava debelosti v splošni populaciji narašča tudi delež debelih žensk v reproduktivni dobi ter s tem tudi delež nosečnic, saj ugotavljamo, da je v Sloveniji tistih z ITM nad 30 kg/m² kar 9 % (2). Debelost izven nosečnosti predstavlja velik dejavnik tveganja za razvoj kroničnih bolezni kot so sladkorna bolezen tipa 2, kronična arterijska hipertenzija, dislipidemija, venska tromboza, kronična ledvična bolezen idr., ki nosečnice poleg debelosti še dodatno ogrožajo. Debelost v nosečnosti (neodvisno od prisotnosti nosečnostne sladkorne bolezni (NSB)) je povezana s številnimi zapleti v nosečnosti, tako pri nosečnici kot tudi pri plodu (Tabela 1): z zgodnjim splavom (3), razvojnimi nepravilnostmi (4), gestacijsko hipertenzijo in preeklampsijo, NSB, prezgodnjim porodom (5–7), velikim plodom za višino nosečnosti (5,6), več je induciranih porodov (5, 6), urgentnih carskih rezov (5–7) ter zapletov po porodu (poporodnih krvavitev, okužb ran) (6), tromboembolizmov (8) idr. Nedonošenčki mater z ITM>30 kg/m² imajo pomembno več periventrikularne levkomalacije kot enako stari nedonošenčki nosečnic z ITM<30 kg/m² (9).

Ocenjeno je, da lahko kar četrtno zapletov v nosečnosti (npr. gestacijska hipertenzija, preeklampsija, NSB, prezgodnji porod) pripišemo povečani telesni masi ali debelosti. Najbolj ogrožene so nosečnice z debelostjo pred nosečnostjo, ki v nosečnosti veliko mase tudi pridobijo (10). Znano je, da imajo otroci nosečnic s povišanim ITM povečano tveganje, da tudi sami v otroški ali odrasli dobi razvijejo debelost (11).

Tabela 1. Porodniški zapleti, glede na izhodiščni indeks telesne mase (ITM) nosečnice (prirejeno po: (12)).

Izid	Kontrolna skupina (%) (n =13 752)	Debelost (%) (n=1473)	Ekstremna debelost (%) (n = 877)
Gestacijska hipertenzija	4.8	10.2	12.3
Preeklampsija	2.1	3.0	6.3
NSB	2.3	6.3	9.5
PPROM	1.7	2.1	2.2
Prezgodnji porod	3.3	4.0	5.5
IUGR	1.1	1.0	0.8
Masa novorojenca >4000 g	8.3	13.3	14.6
Masa novorojenca >4500 g	1.0	2.1	2.6
Predležea posteljica	0.6	0.8	0.5
Abrupcija posteljice	0.8	0.8	0.8
Operativni vaginalni porod	10.5	8.5	11.1

Legenda: PPRM- prezgodnji predčasni razpok plodovih ovojev; IUGR- zastoj rasti ploda v maternici
Kontrolna skupina je definirana z ITM<30 kg/m², debelost z ITM med 30 in 34.9 kg/m², huda debelost z ITM≥35 kg/m².

Tudi slovenski podatki kažejo na to, da so perinatalni rezultati pri nosečnicah, ki imajo povišano telesno maso slabši. Pri nosečnicah z debelostjo pred nosečnostjo je bilo neodvisno od prisotnosti NSB, že pred nosečnostjo prisotne več kronične arterijske hipertenzije, v nosečnosti se je pogostejše razvila preeklampsija, več je bilo carskih rezov ter prezgodnjih porodov, pri novorojenčkih pa več tistih s porodno maso nad 4000 g, več slabših ocen po Apgarjevi in več sprejemov na enoto intenzivne nege za novorojenčke (13, 14).

Primeren porast telesne mase v nosečnosti

Na zaplete v nosečnosti vpliva tudi porast telesne mase med nosečnostjo (15). Nekatere raziskave so pokazale, da se je prekomeren porast telesne mase v nosečnosti izkazal za dodatni dejavnik tveganja za carski rez, gestacijsko hipertenzijo, nizko (<2500 g) ali visoko porodno maso (>4000 g) in slabši izhod za novorojenčka (9). Hkrati je prekomeren porast telesne mase v nosečnosti povezan z zadržanjem povečane telesne mase tudi po porodu in s tem povečano verjetnost za zaplete v naslednji nosečnosti ter obolevnost kasneje v življenju (5). Ugotovili so tudi, da prekomerno prehranjene in debele ženske ob upoštevanju vseh ostalih potencialnih dejavnikov pogostejše prenehajo z dojenjem v prvih 6 mesecih kot normalno prehranjene, kar dodatno pripomore k zadržanju povečane telesne mase po porodu (11). Prav tako pa makrosomija ploda vodi v povečano verjetnost za debelost potomca in s tem v začaran krog debelosti (11).

V Sloveniji je bilo pokazano, da tako pri enoplodnih kot tudi pri dvoplodnih nosečnostih, povišana telesna masa pred nosečnostjo pomembno vpliva na pojavnost preeklampsije in NSB, medtem ko vpliv pridobitve telesne mase na incidenco preeklampsije in NSB ni bil tako velik (2).

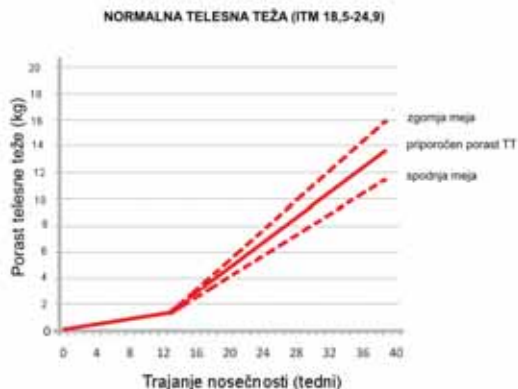
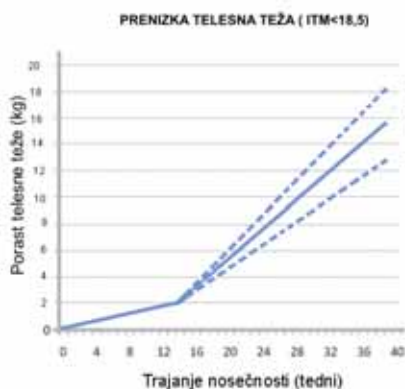
Leta 2009 je takratni Ameriški Inštitut za medicino (IOM, sedaj National academy of medicine) izdal posodobljena priporočila o porastu telesne mase v nosečnosti, ob katerih naj bi bile kratkoročne in dolgoročne posledice za mater in otroka najbolj ugodne (5). Priporočene vrednosti so zbrane v Tabeli 2 in prikazane v Sliki 1 (grafični prikaz se je izkazal za pomemben dejavnik pri svetovanju nosečnicam kot praktični pripomoček za lažjo predstavo).

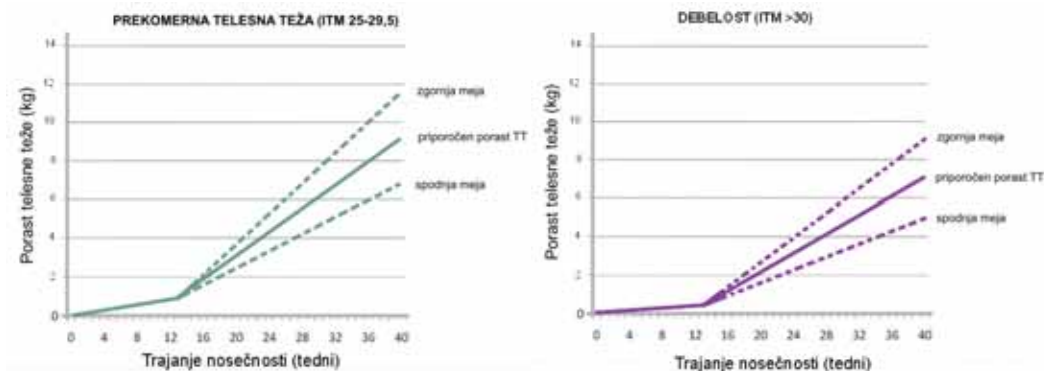
Tabela 2. Priporočila glede porasta telesne mase v nosečnosti, glede na izhodiščni indeks telesne mase (ITM)

	ITM (kg/m ²)	Priporočen porast telesne mase v nosečnosti (kg)	Priporočen porast mase v 1.trimesečju (kg)	Priporočen porast mase v 2. in 3. trimesečju (povprečje v kg/teden)
Prenizka telesna masa	<18.5	12.5-18	2	0.5-0.6
Normalna prehranjenost	18.5-24.9	11.5-16	1.5	0.4-0.5
Prekomerna prehranjenost	25-29.9	7-11.5	1	0.2-0.3
Debelost	≥30	5-9	0.5	0.2-0.3

Za večplodne nosečnosti so okvirna priporočila za pridobitev telesne mase do predvidenega dne poroda pri nosečnicah z normalno prehranjenostjo 17–25 kg, s prekomerno prehranjenostjo 14–23 kg in z debelostjo 11–19 kg.

V praksi v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti svetujemo mesečni porast telesne mase 2–2.5 kg pri nosečnicah s prenizko telesno maso, 1.5–2 kg pri tistih z normalno prehranjenostjo, 1–1.5 kg pri tistih s prekomerno prehranjenostjo in 0.7–1 kg pri tistih z debelostjo.





Slika 1. Grafi priporočenega porasta telesne mase v nosečnosti, glede na izhodiščni indeks telesne mase (prirejeno po: (16))

V Sloveniji smo z raziskavo v letu 2014 ugotavljali, da kar dve tretjini nosečnic ni pridobilo ustrezne telesne mase (glede na priporočila IOM (5)), vendar to ni bilo vedno povezano s slabšimi izhodi. Neustrezno prevelik prirast telesne mase je bil povezan z višjim deležem novorojenčkov s porodno maso nad 4000 g v vseh kategorijah glede na izhodiščni indeks telesne mase. Neustrezno prevelik porast telesne mase so imele v višjem deležu tiste nosečnice, ki so imele že pred nosečnostjo povišano telesno maso (17).

Svetovanje ženskam s povečano telesno maso

V svetu je vse več naporov usmerjenih v raziskovanje vzrokov, posledic in načinov omejevanja epidemije debelosti.

Svetovanje pred nosečnostjo

S svetovanjem ženskam s povišano telesno maso je smiselno začeti že pred zanositvijo.

Z ženskami se pogovorimo o tem, da je z znižanjem telesne mase mogoče doseči zmanjšano pojavnost pridruženih kroničnih bolezni, ki se ob debelosti pojavljajo pogostejše in vplivajo na potek nosečnosti. Povečana telesna masa je povezana tudi z manjšo verjetnostjo zanositve, več spontanimi splavi v zgodnji nosečnosti ter z večjo verjetnostjo prirojenih nepravilnosti pri plodu (3,4). Verjetnost zapletov v nosečnosti je ob redukciji mase zmanjšana, pokazano je namreč, da že 10 % izguba telesne mase pred zanositvijo

pomembno zmanjša pojavnost preeklampsije, NSB, prezgodnjega poroda, makrosomije in mrtvorojenosti (18).

Pred zanositvijo ocenimo prehranjenost ženske, fizično aktivnost, duševno stanje (depresije in motnje hranjenja) ter ugotovimo prisotnost z debelostjo povezanih zdravstvenih težav (sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija in apneja v spanju).

Svetujemo jim zdravo prehrano, normalizacijo telesne mase že pred zanositvijo in srednje intenzivno telesno aktivnost (najpogostejše hitra hoja, ki je primerna tudi za do tedaj manj aktivne). Ženske, ki z redno vadbo pričnejo že pred nosečnostjo, z njo pogostejše nadaljujejo tudi v nosečnosti.

Ženskam po bariatrični operaciji svetujemo zanositev več kot 12 do 18 mesecev po operaciji oz. po stabilizaciji telesne mase (19). Tiste, ki so imele operacijo vsaj 2 leti pred zanositvijo, imajo v nosečnosti manjše tveganje za razvoj NSB, hipertenzivnih bolezni in makrosomije ploda, pri njih pa po drugi strani pogostejše prihaja do pomanjkljive absorpcije hranil ter do zastoja rasti ploda (16, 20). Pri svetovanju je potrebno upoštevati tudi dejstvo, kakšne vrste bariatrična operacija je bila opravljena. Zaradi pogostejše prisotnega zastoja rasti pri plodu se priporočljive mesečne UZ kontrole rasti, po posvetu z dietetikom pogosto priporočamo tudi laboratorijsko preverjanje stanja mikrohranil in eventuelno jemanje prehranskih dodatkov.

Svetovanje v nosečnosti

Pomembne spremembe v vedenju nosečnic lahko najlažje dosežemo s kombinacijo izobraževanja o zdravem življenjskem slogu, telesni aktivnosti, primerne prehrani in z ustrezno psihološko podporo.

Nosečnost je zelo občutljivo obdobje, v katerem je zaradi skrbi nosečnice za zdravje ploda mogoče ob ustreznem pristopu vplivati na spremembo življenjskega sloga nosečnice, ki bo ostala tudi po porodu in prispevala k bolj zdravemu življenjskemu slogu celotne družine. V svetovanju v nosečnosti je več moči kot si mislimo, saj nosečnost predstavlja takojšnjo in osebno izkušnjo tveganja za materino in plodovo zdravje, čustveni odzivi vplivajo na presojo o pomembnosti dogajanja skrb za zdravje ploda predstavlja motivacijo. V tem času se tudi spremenita osebna in socialna vloga ženske, pride do velikih sprememb v načinu življenja in samopodobi, pojavi se želja, da bi bile matere dober zgled za otroka; vse to predstavlja možnost za »drugačno opredelitev« življenja ženske in njenih prioritet.

V Sloveniji smo v letu 2017 preverili učinkovitost izboljšanja svetovanja pri 277 nosečnicah v primarnih ginekoloških ambulantah. Ugotovili smo, da je že nizko intenziven ukrep, kratko svetovanje v vsakem trimesečju v okviru rednih obravnav nosečnic v ginekološki ambulanti o uravnoteženi prehrani in srednje intenzivni telesni vadbi z rednim spremljanjem

in grafičnim prikazom naraščanja telesne mase, učinkovit pri zmanjšanju povprečno pridobljene telesne mase in prekomernega pridobivanja telesne mase glede na smernice IOM, brez povečanja števila nosečnic s prenizkim porastom telesne mase. Učinkovitost je bila nekoliko manjša v skupini debelih nosečnic, pri katerih bi bilo potrebno razmisliti o intenzivnejših ukrepih izven rednih ambulantnih obravnav (večkratno svetovanje, individualna obravnava pri dietetiku, skupinska vadba, osebni trener ipd.) (21). Podobne izsledke so pokazale tudi metaanalize tujih raziskav.

Prehrana v nosečnosti

Prehranjenost nosečnice in s tem povezana telesna masa sta pomembna dejavnika, na katera lahko nosečnica v veliki meri vpliva z ustreznim izborom in vnosom hranil ter drugimi aktivnostmi, ki pripomorejo k ustreznemu pridobivanju telesne mase. Z rednim izobraževanjem o zdravi prehrani uvedemo spremembo prehranjevalnih navad, kadar je potrebna. Cilj uravnoteženega prehranjevanja v času nosečnosti je zagotavljanje ustrezne preskrbe s hranili za mater in plod ter ustrezen energijski vnos, ki omogoča primerno pridobivanje telesne mase nosečnice. Slednja je pomembno povezana s porodno maso novorojenčka in pomembno vpliva na njegovo poznejše zdravstveno stanje (11,22).

Telesna dejavnost v nosečnosti

Telesna dejavnost v nosečnosti je dokazano učinkovita za izboljšanje in ohranjanje telesne pripravljenosti pri večini nosečnic. Nosečnosti prilagojene telesne dejavnosti ne predstavljajo večjega tveganja za nosečnico ali plod. Pokazano je, da redna telesna dejavnost v nosečnosti ne pripomore samo k nadzorovanju pridobivanja telesne mase ter zmanjšanju tveganja za nastanek NSB, ampak izboljšuje tudi počutje in izboljša doživljanje nosečnosti. Prav tako so obervacijske študije pokazale, da so nosečnice, ki so bile med nosečnostjo primerno fizično aktivne, redkeje rodile s carskim rezom ali imele operativno izhodno operacijo, krajše je bilo tudi poporodno okrevanje (23).

Psihološko svetovanje v nosečnosti

Nosečnice z $ITM > 30 \text{ kg/m}^2$ redkeje uživajo psihično ugodje, ki je značilno za normalno prehranjene nosečnice. Imajo višje tveganje za mnoge psihiatrične motnje kot so anksiozne motnje, kompulzivno prenajedanje in bipolarne motnje, pomembno več pa je

predvsem depresije, tako v nosečnosti kot tudi po porodu (2). Obstaja visoka pozitivna povezava med psihičnimi motnjami med nosečnostjo in ohranjanjem v nosečnosti prekomerno pridobljene telesne mase še 6 in 18 mesecev po porodu.

Vedenjsko kognitivna terapija bi morala biti vključena v vse programe hujšanja.

Dodatni ukrepi

Čeprav pri nosečnicah s povišano telesno maso ni pogostejšega pojavljanja kromosomopatij, se je potrebno zavedati, da je učinkovitost presejalnih testov manjša. Zaradi slabše transoničnosti ob ultrazvočni preiskavi, je UZ preiskava nihalne svetline lahko otežena. Prav tako so rezultati testiranja prostocelične plodove DNK pri nosečnicah s povišano telesno maso manj zanesljivi, več je tako nepovednih kot lažno negativnih rezultatov (25). V kolikor nosečnica navaja obstruktivno apnejo v spanju, jo je potrebno napotiti na ustrezno obravnavo. V kolikor ima poleg debelosti prisoten še kakšen dejavnik tveganja za preeklampsijo, je potrebno razmisliti o uvedbi nizkega odmerka acetilsalicilne kisline pred 16. tednom nosečnosti, z namenom zmanjšanja pojavnosti preeklampsije. V sklopu predporodne priprave je nosečnico z debelostjo smiselno napotiti na pogovor k anesteziologu za dogovor o najprimernejši obporodni analgeziji.

Poporodno obdobje

Vloga dojenja

Že med nosečnostjo je smiselno pričeti pogovor o dojenju, saj dojenje poleg že znanih ugodnih učinkov za otroka, ob ustrezni prehrani in telesni vadbi pomembno pripomore k znižanju telesne mase po porodu. Pri ženskah, ki so v nosečnosti pridobile do 12 kg, je predvideno, da prehrana otroka izključno z dojenjem omogoča izgubo zadržane telesne mase v 6 mesecih, ne glede na začetni ITM. Med dojenjem se porablja 500–700 kcal dnevno za tvorbo mleka, zato je potreben zadosten vnos tekočin in energije, vendar pomembno povečevanje energijskega vnosa ni potrebno (16). Ženske z debelostjo manj pogosto pričenjajo z dojenjem in dojijo manj časa kot tiste z normalno prehranjenostjo, zato so razvili tudi posebne tehnike za spodbujanje dojenja, predvsem debelih mater (26). Dodatno znižanje energijskega vnosa pri prekomerno prehranjenih in debelih za 500 kcal dnevno in redna (vsaj 4x tedensko 45 minut) aerobna telesna aktivnost polno doječih mater omogočata postopno zniževanje telesne mase 0.5 kg na teden brez vpliva na dojenje in rast otroka (16). Pri ženskah, ki so v nosečnosti pridobile preveč telesne mase, pogosteje opažajo U-krivuljo gibanja telesne mase, pri kateri v zgodnjem poporodnem obdobju ženske sicer izgubijo pridobljeno telesno maso v nosečnosti, a začne ta ponovno naraščati

(27). Zato je toliko pomembnejša usvojitev zdravih prehranjevalnih navad in potrebe po zmerni telesni dejavnosti že v nosečnosti, njuno ohranjanje tudi po porodu in stremljenje k normalizaciji telesne mase v nadaljnjem življenju.

Zaključek

Pomembno je, da nosečnici razložimo, da je čas nosečnosti, kljub po večini drugačnemu prepričanju, primeren čas za celostno spremembo življenjskega sloga – prilagoditev telesne dejavnosti, pravilno in zdravo prehranjevanje ter posledično doseganja priporočljivih vrednosti ITM. Nosečnost je namreč prepoznana kot idealen čas za spremembe v smeri bolj zdravega življenjskega sloga in tako predstavlja pri nosečnicah z $ITM > 30 \text{ kg/m}^2$ možnost za izboljšanje zdravja matere in ploda, dolgoročno pa tudi otroka, družine in celostne družbe.

Pričakujemo lahko, da bi s promocijo zdravega življenjskega sloga nosečnice med nosečnostjo izboljšale telesno pripravljenost, imele manjši porast telesne mase in manj z nosečnostjo povezanih zapletov ter navsezadnje bile s potekom nosečnosti bolj zadovoljne.

Ključna sporočila:

1. Z naraščanjem pojava debelosti v splošni populaciji narašča tudi delež žensk z debelostjo v reproduktivni dobi ter s tem tudi delež nosečnic. V Sloveniji je nosečnic z ITM nad 30 kg/m^2 kar 9 %.
2. Debelost v nosečnosti (neodvisno od prisotnosti NSB) je povezana s številnimi zapleti v nosečnosti: zgodnjim splavom, razvojnimi nepravilnostmi, gestacijsko hipertenzijo in preeklampsijo, sladkorno boleznijo, prezgodnjim porodom, velikim plodom za višino nosečnosti, več je induciranih porodov, urgentnih carskih rezov ter zapletov po porodu (poporodnih krvavitev, okužb ran, tromboembolizmov).
3. Pomembno je, da ženskam s prekomerno telesno maso zmanjšanje telesne mase svetujemo že pred zanositvijo.
4. Nosečnost je primerno obdobje za spremembo življenjskega sloga. Pomembne spremembe v vedenju nosečnic lahko najlažje dosežemo s kombinacijo izobraževanja o zdravem življenjskem slogu, telesni dejavnosti, primerni prehrani in ustrezni psihološki podpori.

Reference

1. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* (London, England). 2016;387(10027):1513–30.
2. Lucovnik M, Blickstein I, Verdenik I, Steblovnik L, Trojner Bregar A, Tul N. Impact of pre-gravid body mass index and body mass index change on preeclampsia and gestational diabetes in singleton and twin pregnancies. *J Matern Neonatal Med.* 2014;27(18):1901–4.
3. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod.* 2004;19(7):1644–6.
4. Stothard KJ, Tennant PWG, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009;301(6):636–50.
5. Rasmussen KM YA. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. Washington (DC); 2009.
6. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(8):1175–82.
7. Lucovnik M, Blickstein I, Verdenik I, Trojner-Bregar A, Tul N. Maternal obesity in singleton versus twin gestations: A population-based matched case-control study. *J Matern Neonatal Med.* 2015;28(6):623–5.
8. Larsen TB, Sørensen HT, Gislum M, Johnsen SP. Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study. *Thromb Res.* 2007;120(4):505–9.
9. Herzog M, Cerar LK, Sršen TP, Verdenik I, Lučovnik M. Impact of risk factors other than prematurity on periventricular leukomalacia. A population-based matched case control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;187:57–9.
10. Santos S, Voerman E, Amiano P, Barros H, Beilin LJ, Bergström A, et al. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG.* 2019;126(8):984–95.
11. Drake AJ, Reynolds RM. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk. *Reproduction.* 2010;140(3):387–98.
12. Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate--a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(4):1091–7.
13. Blickstein I, Doyev R, Trojner Bregar A, Bržan Šimenc G, Verdenik I, Tul N. The effect of gestational diabetes, pre-gravid maternal obesity, and their combination ('diabesity') on outcomes of singleton gestations. *J Matern Neonatal Med.* 2018;31(5):640–3.
14. Trojner-Bregar A, Blickstein I, Lucovnik M, Steblovnik L, Verdenik I, Tul N. The relationship between cesarean section rate in term singleton pregnancies, maternal weight, and weight gain during pregnancy. *J Perinat Med.* 2016;44(4):393–6.

15. Dodd JM, Deussen AR, Louise J. Optimising gestational weight gain and improving maternal and infant health outcomes through antenatal dietary, lifestyle and physical activity advice: the OPTIMISE randomised controlled trial protocol. *BMJ Open*. 2018;8(2):e019583.
16. Siega-Riz AM, Deierlein A, Stuebe A. Implementation of the new institute of medicine gestational weight gain guidelines. *J Midwifery Womens Health*. 2010;55(6):512–9.
17. Tul N, Bregar AT, Steblovnik L, Verdenik I, Lucovnik M, Blickstein I. A population-based comparison between actual maternal weight gain and the Institute of Medicine weight gain recommendations in singleton pregnancies. *J Perinat Med*. 2016;44(4):389–92.
18. Schummers L, Hutcheon JA, Bodnar LM, Lieberman E, Himes KP. Risk of adverse pregnancy outcomes by prepregnancy body mass index: a population-based study to inform prepregnancy weight loss counseling. *Obstet Gynecol*. 2015;125(1):133–43.
19. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21 Suppl 1(0 1):S1–27.
20. Johansson K, Cnattingius S, Näslund I, Roos N, Trolle Lagerros Y, Granath F, et al. Outcomes of pregnancy after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2015;372(9):814–24.
21. Gerčar Vičič P. Izboljšanje učinkovitosti svetovanja v nosečnosti o zdravem življenjskem slogu za zagotovitev primernega pridobivanja telesne mase med nosečnostjo. Ljubljana: P. Gerčar Vičič; 2018.
22. Novak-Antolic Kogovsek, Katja., Rotovnik-Kozjek, Nada., Mlakar-Mastnak, Denis., Micetic-Turk, Dusanka., Takac, Iztok., Z. *Klinična prehrana v nosečnosti : univerzitetni učbenik*. Ljubljana: Center za razvoj poučevanja, Medicinska fakulteta; 2015.
23. Physical Activity and Exercise During Pregnancy and the Postpartum Period: ACOG Committee Opinion, Number 804. *Obstet Gynecol*. 2020;135(4):e178–e188.
24. Molyneaux E, Poston L, Ashurst-williams S, Howard LM. Europe PMC Funders Group Obesity and Mental Disorders During Pregnancy and Postpartum: A Systematic Review and Meta-analysis. 2014;123(4):857–67.
25. Canick JA, Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE. The impact of maternal plasma DNA fetal fraction on next generation sequencing tests for common fetal aneuploidies. *Prenat Diagn*. 2013;33(7):667–74.
26. Jevitt C, Hernandez I, Groër M. Lactation complicated by overweight and obesity: supporting the mother and newborn. *J Midwifery Womens Health*. 2007;52(6):606–13.
27. Rong K, Yu K, Han X, Szeto IM, Qin X, Wang J, Ning Y, Wang P, Ma D. Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and postpartum weight retention: a meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutr*. 2015;18(12):2172–82.

*Telesna masa in
ženska z nosečnostno
sladkorno boleznijo*

|

JANA KOMEL

POVZETEK

Povečanje telesne mase ženske med nosečnostjo ima vpliv na potek nosečnosti, poroda in zdravje novorojenčka. Zaradi vpliva telesne mase na izid in zaplete v nosečnosti je Ameriški inštitut za medicino (IOM, sedaj The National Academy of Medicine) leta 2009 podal priporočila glede pričakovanega porasta telesne mase glede na indeks telesne mase (ITM) ženske pred nosečnostjo, da je potek in izid nosečnosti optimalen. Pogosti zapleti se navadno pojavijo na spodnji in zgornji meji priporočenega porasta telesne mase.

Če je porast telesne mase manjši od priporočenega, je to povezano z nižjo telesno maso novorojenčka, prezgodnjim porodom, mrtvorojenostjo, smrtjo dojenčka ali nepravilnostih pri otrokovem nevrokognitivnem razvoju in vedenju. Nasprotno pa je prekomeren porast telesne mase v nosečnosti povezan s povečanim tveganjem za gestacijsko hipertenzijo, preeklampsijo, carski rez, prezgodnji porod, makrosomijo in nosečnostno sladkorno boleznijo (NSB).

Pri ženskah z NSB je primeren porast telesne mase med nosečnostjo za izide nosečnosti ravno tako pomemben kot vzdrževanje primerne koncentracije glukoze v krvi.

Ključne besede: porast telesne mase med nosečnostjo, rojstvo otrok prevelikih za gestacijsko starost (LGA), rojstvo otrok premajhnih za gestacijsko starost (SGA), indeks telesne mase (ITM)

Uvod

Telesna masa pred zanositvijo in pridobljena telesna masa med nosečnostjo imata neodvisen, vendar kumulativen učinek na porodno maso otroka in trajanje nosečnosti. Povečanje telesne mase med nosečnostjo je povezano z zdravjem potomcev, ker se tveganje za debelost pri otrocih poveča, če je povečanje telesne mase med nosečnostjo preveliko. Metaanaliza več kot 1 milijona nosečnic je pokazala, da je porast telesne mase med nosečnostjo pri 47 % nosečnic večji od priporočenega. Nekatere raziskave so pokazale, da imajo ženske z nosečnostno sladkorno boleznijo (NSB) in debelostjo pred nosečnostjo še večjo verjetnost, da bodo presegle te cilje (1, 2).

Priporočen porast telesne mase med nosečnostjo

Priporočila glede porasta telesne mase med nosečnostjo upoštevajo prehransko stanje ženske pred nosečnostjo in se razlikujejo glede na indeks telesne mase (ITM) ženske pred zanositvijo (podrobneje v poglavju Debelost in nosečnost). Smernice temeljijo na

opazovalnih podatkih o povezavah med gestacijskim porastom telesne mase in izidi mater ter novorojenčkov. Ni posebnih smernic za podpopulacije žensk, kot so mladostnice, ženske nizke rasti, rasno-etnične manjšine in ženske z višjimi razredi debelosti.

O ustreznem povečanju telesne mase govorimo takrat, kadar se telesna masa nosečnice povečuje za 1 kg na mesec. O povečanem porastu telesne mase pa govorimo takrat, kadar se nosečnica zredi za 3 kg ali več v enem lunarnem mesecu (3).

Porast telesne mase, potreben za rast ploda in odlaganje materine energije za poporodno laktacijo, je ocenjen na 8 kg. Povečanje mase v prvem trimesečju od 0.5 kg do 2.0 kg pripisujejo zgodnjemu razvoju posteljice in povečanju količine materine krvi, ne maščob. Rast ploda je do sredine drugega trimesečja skoraj enakomerna (neodvisna od zunanjih dejavnikov), ne glede na starost, raso in spol ploda, potem pa drugi dejavniki, vključno z gestacijskim porastom telesne mase, vplivajo na končno determinanto porodne mase otroka (4).

Porast telesne mase med nosečnostjo in nosečnostna sladkorna bolezen

Glede na opravljene raziskave (5, 7) obstaja povezava med povečanjem telesne mase med nosečnostjo in tveganjem za razvoj NSB - kar je mogoče pripisati predvsem prekomernemu povečanju telesne mase v prvem trimesečju. Hitro povečanje telesne mase v zgodnji nosečnosti lahko povzroči zgodnje povečanje odpornosti na inzulin, kar hitreje privede do nezmožnosti beta celic trebušne slinavke, da ustrezno povečajo izločanje inzulina, da zagotovijo normalno koncentracijo glukoze v krvi.

Pri nosečnicah z NSB je možno zmanjšanje telesne mase za 1–3 kg v prvih nekaj tednih po ugotovitvi NSB in je posledica sprememb v prehrani, ki sledijo postavitvi diagnoze NSB. To prehodno znižanje telesne mase je treba ovrednotiti v celotnem kontekstu gestacijskega povečanja telesne mase in stalnega nadzora povečanja telesne mase v tednih po tem.

Pri NSB so tako hiperglikemija, kot tudi ITM pred zanositvijo in pridobljena masa med nosečnostjo neodvisni, spremenljivi presnovni dejavniki, ki so povezani z naraščajočim tveganjem za makrosomijo ploda (5).

Prevelik porast telesne mase med nosečnostjo pri ženski z nosečnostno sladkorno boleznijo

Številne epidemiološke raziskave (5, 7) dosledno kažejo linearno in neposredno povezavo med večjim porastom telesne mase matere med nosečnostjo in pospešeno rastjo ploda; vendar na to vplivajo številni dejavniki, vključno z ITM matere pred zanositvijo.

Tveganja za mater pri prekomernem porastu telesne mase v nosečnosti vključujejo porod s carskim rezom, prezgodnji porod in nesposobnost zmanjšanja telesne mase po porodu. Dolgoročne presnovne posledice za ženske vključujejo pojav sladkorne bolezni tipa 2, bolezni srca in ožilja ter presnovni sindrom. Pomembno je, da povečanje telesne mase, ki se pojavi med prvo nosečnostjo, zlasti če je čezmerno in se po porodu ne izgubi, lahko vpliva tudi na naslednje nosečnosti.

Prekomeren porast telesne mase med nosečnostjo pri ženskah z NSB je neodvisno od urejenosti glikemije, povezana s povečano stopnjo makrosomije oziroma rojstvom otrok prevelikih za gestacijsko starost (LGA - angl. large for gestational age) za približno dvakrat, s prezgodnjim porodom, carskim rezom, hipertenzivnimi motnjami in drugimi zapleti, kot je nižja ocena po Apgarjevi po petih minutah, epileptični napadi, hipoglikemija, policitemija in sindrom mekonijske aspiracije. Pri ženskah z NSB je prekomerna rast ploda posledica stalne fetalne hiperinzulinemije, kar ima za posledico nesorazmerno rast in organomegalijo večine organov, razen možganov – torej je velik del odvečne mase razporejen po trupu in ramenih ploda. To neskladje velikosti ramen in glave lahko povzroči tudi večje tveganje za zastoj ramen pri porodu in poškodbe novorojenčka (6).

Nezadosten porast telesne mase med nosečnostjo pri ženski z nosečnostno sladkorno boleznijo

Pri ženskah, ki med nosečnostjo pridobijo premalo telesne mase, obstaja tveganje za rojstvo otroka, premajhnega za gestacijsko starost (SGA - angl. small for gestational age). Nezadosten porast telesne mase žensk z NSB med nosečnostjo znatno poveča tveganje za prezgodnji porod v primerjavi z ženskami z NSB, ki so imele primeren porast telesne mase med nosečnostjo (7). Opisane so tudi povezave med nezadostnim porastom telesne mase nosečnice in perinatalno umrljivostjo - dojenčki, rojeni ženskam z nezadostnim

povečanjem telesne mase med nosečnostjo, so imeli večje tveganje za smrt do enega leta po rojstvu v primerjavi z doječki žensk z normalnim povečanjem telesne mase. Največje tveganje za mrtvorojenost je bilo dokazano pri ženskah z nizkim ITM, katerih masa je bila po 36. tednih nosečnosti še vedno nižja od mase pred nosečnostjo.

Natančen mehanizem, na katerem temelji povezava med neustreznim porastom telesne mase med nosečnostjo in mrtvorojenostjo, je nejasen. Verjetno obstaja več etioloških razlag. Pri ženskah z nižjim ITM lahko neustrezen porast telesne mase med nosečnostjo odraža neustrezno prehrano in nizek kaloričen vnos, lahko hudo hiperemizo gravidarum, gastrointestinalne motnje, ki imajo za posledico malabsorpcijo, vzrok je lahko nedavna bariatrična operacija, maligne bolezni, zloraba substanc, nezdravljen/hediagnosticiran hipertiroidizem, ipd. Druga možnost je, da je nezadostno povečanje telesne mase fiziološki znak suboptimalnega razvoja fetusa/posteljice. Na podlagi teh ugotovitev se priporoča pri ženskah, ki med nosečnostjo ne pridobijo zadostne mase, dodatno spremljanje ploda v tretjem trimesečju za zmanjšanje tveganja mrtvorojenosti (8).

Nezadosten porast telesne mase med nosečnostjo se lahko pojavi pri ženskah z NSB predvsem na račun spremembe prehrane in prekomerne aktivnosti. Ženske namreč v strahu, da ne bi prekoračile ciljne koncentracije glukoze v krvi, nemalokrat zelo omejijo vnos hrane in s tem ogrozijo priporočeni porast telesne mase. Zato je pri ženskah z NSB in premajhnim porastom telesne mase še posebej pomembno spremljanje ketonov v seču in ustrezno prehransko svetovanje.

Glede na slovenske podatke se je po uvedbi novih kriterijev za postavitev diagnoze NSB znižalo število rojstev otrok, prevelikih za gestacijsko starost (LGA), hkrati pa se je tudi povečalo število rojstev otrok premajhnih za gestacijsko starost (SGA) pri materah z NSB (ne pa tudi pri materah brez NSB). Pri interpretaciji teh rezultatov je treba biti previden, saj jih ni možno enoznačno pripisati le spremembam v prehrani in terapiji za zniževanje koncentracije glukoze v krvi. Vzrok so lahko tudi višja starost matere ter pridružene bolezni, vključno z debelostjo in povišanim krvnim tlakom. Vsekakor pa gre za pomembne podatke, ki spodbujajo nadaljnje raziskave, posvečene analizi vzrokov rojstva otrok premajhnih za gestacijsko starost (SGA) pri materah z NSB (9).

Zaključek

Porast telesne mase med nosečnostjo ostaja zapletena, a ključna spremenljivka pri vodenju prenatalne oskrbe, saj je eden redkih spremenljivih dejavnikov tveganja za neugodne perinatalne izide in odstopanja lahko vplivajo na kratkoročno ter dolgoročno zdravje mater in potomcev.

Veliko povečanje telesne mase med nosečnostjo, zlasti v zgodnji nosečnosti, lahko poveča tveganje za NSB in tako predstavlja spremenljiv dejavnik tveganja za NSB.

Ključna sporočila:

1. Povečanje telesne mase ženske med nosečnostjo ima vpliv na potek nosečnosti, poroda in zdravje novorojenčka.
2. Pogosti zapleti se navadno pojavijo na spodnji in zgornji meji dovoljenega porasta telesne mase.
3. Povečanje telesne mase med nosečnostjo, zlasti v zgodnji nosečnosti, lahko poveča tveganje za NSB in tako predstavlja spremenljiv dejavnik tveganja za NSB.

Reference

1. Egan AM, Dennedy MC, Al-Ramli W, Heerey A, Avalos G, Dunne F. ATLANTIC-DIP: excessive gestational weight gain and pregnancy outcomes in women with gestational or pregestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:212–219.
2. Wong T, Barnes RA, Ross GP, Cheung NW, Flack JR. Are the Institute of Medicine weight gain targets applicable in women with gestational diabetes mellitus? *Diabetologia.* 2017;60:416–423.
3. Takač I, Geršak K. *Ginekologija in perinatologija*. 1.izdaja. Maribor: Medicinska Fakulteta; 2016.
4. Kominiarek MA, Peaceman AM. Gestational weight gain. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Dec; 217(6): 642–651.
5. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, et al. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study: Associations of GDM and Obesity With Pregnancy Outcomes. *Diabetes Care.* 2012;35(4):780–6
6. Ashwal E, Hod M. Gestational diabetes mellitus: Where are we now? *Clin Chim Acta.* 2015;451(Pt A):14–20.
7. Gou BH, Guan HM, Bi YX, Ding BJ. Gestational diabetes: weight gain during pregnancy and its relationship to pregnancy outcomes. *Chin Med J (Engl).* 2019;132(2):154–160.
8. Yao R, Park BY, Foster SE, Caughey AB. The association between gestational weight gain and risk of stillbirth: a population-based cohort study. *Ann Epidemiol.* 2017;27(10):638–644.e1.
9. Lucovnik M, Steblovnik L, Verdenik I, Premru-Srsen T., Tomazic M, Tul N. Changes in perinatal outcomes after implementation of IADPSG criteria for screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus: A national survey. *Int J Gynecol Obstet* 2020;149(1):88–92.

Zgodovina presejanja na nosečnostno sladkorno bolezen v Sloveniji

|

LILI STEBLOVNIK
EVA SKUK

POVZETEK

Razumevanje nosečnostine sladkorne bolezni (NSB) ter njenega pomena za kratkoročno in dolgoročno zdravje ženske in otroka, se je razvijalo tekom let. Temu je sledilo tudi spreminjanje načina za njeno odkrivanje ter kriterijev, ki jo opredeljujejo. V pričujočem prispevku je predstavljen razvoj presejanja in diagnostike NSB v mednarodnem okolju in v Sloveniji.

Ključne besede: presejanje, zgodovina, IADPSG kriteriji, Carpenter in Coustan kriteriji

Uvod

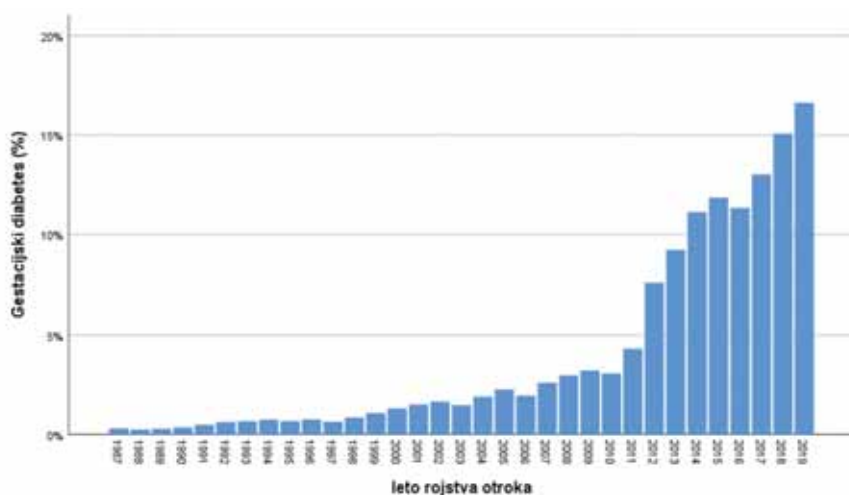
Zapisi o vplivih nosečnostine sladkorne bolezni (NSB) na plod so se prvič pojavili v 19. stoletju. Leta 1824 je nemški zdravnik Heinrich Bennewitz zabeležil in objavil primer nosečnice z motnim urinom, ki je trpela za hudo žejo. Ob porodu je Bennewitz novorojenčka opisal z besedami "The baby was such robust and healthy, whom you would have thought Hercules had begotten" (prevod: „Novorojenec je izgledal zdrav in močan, kot Herculov potomec“), tehtal je 5500 g in je ob rojstvu umrl. Bennewitzovo poročilo o opisu simptomov nosečnice in novorojenca je tako prvi zapis, ki s sedanjim razumevanjem stanja govori o simptomih NSB pri nosečnici in posledicah NSB pri plodu (1, 2).

Jorgen Pedersen, danski epidemiolog je leta 1952 poročal, da materino presnovno okolje v primeru hiperglikemije zviša raven koncentracije glukoze v krvi ploda in povzroči hipertrofijo celic trebušne slinavke, kar posledično poveča izločanje inzulina ter porabo glukoze pri plodu. Mehanizem je poznan pod imenom Pedersenova hipoteza in je še danes temelj razlagam vpliva hiperglikemije na plod (3). Zaplete pri plodu, v povezavi z NSB, je leta 1954 opisal tudi francoski zdravnik J. P. Hoet. Poročal je, da je »notranje okolje« v času fetalnega življenja povezano z določenimi značilnostimi novorojenčka - nagnjenostjo k debelosti, moteni toleranci za glukozo in sladkorni boleznimi kasneje v življenju. Hoet je s sodelavci poudaril, da je potrebno prehodno hiperglikemijo v nosečnosti zdraviti z inzulinom v izogib zapletom pri plodu in novorojencu (4). Irski zdravnik John B. O'Sullivan je leta 1964 prvi izvajal in poročal o oralnem glukoznem tolerančnem testu, ki je še danes standardna metoda za odkrivanje sladkorne bolezni v nosečnosti ter poskušal dokazati, da lahko zdravljenje z inzulinom v primeru NSB zmanjša pojavnost makrosomije pri plodu (5).

Zgodovina presejanja na nosečnostno sladkorno bolezen v Sloveniji

Višanje incidence NSB v Sloveniji opazujemo odkar beležimo podatke o porodnicah in novorojenčkih v Perinatalnem informacijskem sistemu Republike Slovenije (PIS RS, skrbnik Nacionalni inštitut za varovanje zdravja), od leta 1993 je tudi zdravstveni register rojstev in porodov v državi (Slika 1). Podatke zbiramo od leta 1986, posreduje pa jih vseh 14 porodnišnic v Sloveniji in babice z licenco za vodenje poroda izven porodnišnice. Podatkov o incidenci NSB pred tem nimamo.

Najpomembnejši razlog naraščanja incidence je spreminjanje metod odkrivanja in diagnostičnih kriterijev za NSB. Pred uvedbo presejalnega testiranja smo diagnozo postavili na podlagi postprandialnih vrednosti koncentracij glukoze v krvi ali vrednosti na tešče pri nosečnicah s sumom na NSB zaradi kliničnih znakov (pospešena rast ploda, polihidramniji, glukozurija). Na ta način lahko z ukrepi za preprečevanje zapletov v nosečnosti in ob porodu pričnemo pozno in smo manj uspešni. Od leta 1979 (sledilo je 1984, 1990, 1997 in kasneje) je bilo v Združenih državah Amerike organizirano mednarodno srečanje (International Workshop Conferences on GDM) strokovnjakov, ki so se ukvarjali z NSB. Prepoznana je bila potreba po skupni definiciji in diagnostični metodi za NSB ter postavitvi kriterijev za uvedbo nefarmakološkega in farmakološkega zdravljenja z namenom preprečevanja makrosomije, zmanjšanja incidence carskih rezov in zdravstvenih posledic za matere in otroke (6). Leta 1990 je bila potrjena vrednost univerzalnega presejanja s 50 g glukoznim obremenilnim testom in diagnostičnim oralnim glukozno tolerančnim testom (OGTT) s 100 g glukoze (5).



Slika 1. Incidenca nosečnostne sladkorne bolezni (gestacijski diabetes) po letih v Sloveniji. Vir: PIS RS.

V Sloveniji je bila leta 1985 izvedena pilotna raziskava, s 50 g glukoze so testirali 306 zdravih nosečnic med 24. in 28. tednom nosečnosti in pri 5.6 % nato naredili še potrditveni OGTT s 100 g glukoze po takrat veljavnih kriterijih. Presejalna vrednost 50 g testa je bila koncentracija glukoze v venski plazmi 8.3 mmol/l po kriterijih O'Sullivanova, pri 100 g OGTT pa 5.8, 10.6, 9.2 in 8.1 mmol/l (5). Končna incidenca NSB je bila 1.3 % (7).

Kljub temu smo glede na PIS v prvem obdobju zbiranja podatkov (1987 do 1992) postavili diagnozo NSB le pri 0.34 % nosečnic. V Sloveniji smo sledili svetovnim dognanjem in se zavedali slabega diagnosticiranja NSB. Z dobrim sodelovanjem diabetologov in perinatologov je bil problem na številnih srečanjih predstavljen strokovni javnosti. Prizadevanja za uvedbo univerzalnega presejanja s 50 g glukoze so bila najizrazitejša v Kopru, kjer je incidenca NSB po diagnostičnem OGTT s 100 g glukoze porasla na 3.37 % nosečnic. Skupna incidenca v Sloveniji je nato do leta 1996 porasla na 0.7 % nosečnic. Leta 1996 smo uvedli nove Carpenter in Coustanove kriterije diagnostičnega OGTT z vrednostmi 5.3, 10.0, 8.7 in 7.8 mmol/l (8).

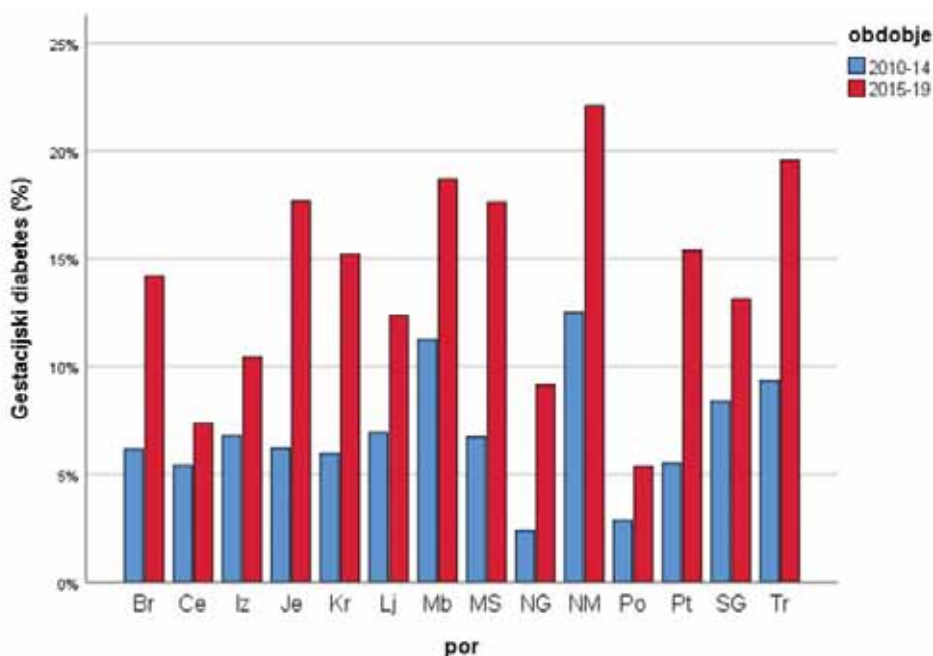
Leta 2000 so bila na 7. Novakovih dnevih (strokovno srečanje iz perinatologije) predstavljena nova slovenska priporočila za testiranje žensk za NSB. Predstavljeno je bilo, da ima test za odkrivanje NSB v Sloveniji opravljenih le 11.5 % nosečnic, z velikimi regijskimi razlikami (od 0 do 70 % presejane populacije). Priporočila so uvrščala nosečnice v skupino z nizkim, srednjim in visokim tveganjem. Nizko tveganje za razvoj NSB so imele normalno prehranjene nosečnice mlajše od 25 let, brez sorodnikov s sladkorno boleznijo v prvem kolenu, brez glukozne intolerance v anamnezi in brez slabe porodniške anamneze. Pri teh testiranjih ni bilo potrebno. V skupino z visokim tveganjem za razvoj NSB smo uvrščali nosečnice s previsoko telesno maso, sladkorno boleznijo v družini, anamnezo NSB, glukozno intoleranco ali glukozurijo. Tem smo naredili OGTT čimprej v nosečnosti in ga, če je bil negativen, ponovili v 24.-28. tednu. Srednje tveganje so imele vse ostale nosečnice. Njim smo naredili dvostopenjski test, po obremenilnem testu s 50 g glukoze ob pozitivnem izvidu še diagnostični 100 g OGTT ali pa direktno diagnostični 100 g OGTT. Upoštevanje novih priporočil se je izrazilo v porastu incidence po letu 2000. Še vedno so bile prisotne razlike med regijami (od 0.67 % do 4.57 %), vendar je povprečna incidenca v letih med 2002 in 2006 porasla na 2.7 % NSB.

Nato je bila leta 2008 objavljena raziskava HAPO, Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study (9). Gre za multicentrično raziskavo, izvedeno med leti 2000 in 2006, ki je zajela več kot 25000 nosečnic, ki so opravile OGTT (75 g glukoze) v med 24. in 32. tednom nosečnosti. V raziskavi so dokazali, da gre za zvezno višanje pojavnosti slabih perinatalnih rezultatov z višanjem glikemije v nosečnosti. Dokazani perinatalni izidi, ki se pogosteje pojavljajo v primeru NSB so: masa novorojenca nad 90. percentilo za gestacijsko starost, porod s carskim rezom, preeklampsija pri nosečnici, hiperinzulinemija pri plodu, hipoglikemija in hiperbilirubinemija novorojenčka, prezgodnji porod,

obporodne poškodbe - distocija ramen, poškodba brahialnega pleteža. Glede na izsledke je mednarodna delovna skupina International association of diabetes and pregnancy study groups (IADPGS) predstavila diagnostične kriterije enostopenjskega algoritma za postavitve diagnoze NSB in leta 2010 objavila priporočila. Leta 2011 smo sodobna in še vedno veljavna priporočila sprejeli in predstavili tudi v Sloveniji (10, 11).

Incidenca NSB v Sloveniji je z uvedbo novih priporočil v zadnjih letih močno porasla (Slika 1). NSB je postala najpogostejša diagnoza v nosečnosti, leta 2020 jo je imelo 18.5 % vseh nosečnic. NSB je povezana z zapleti v nosečnosti in ob porodu ter dolgoročnimi zdravstvenimi zapleti tako pri materi kot otroku. Vendar je jasno, da gre ob tako visokem deležu prizadetih nosečnic večinoma za milejšo obliko metabolične motnje, ki se uravnava že z uvedbo zdravega življenjskega sloga. Farmakološko zdravljenje je potrebovalo 14 % nosečnic z NSB.

Incidence NSB se po regijah še vedno razlikujejo, kar lahko vidimo na grafu obremenjenosti porodnišnic z NSB (Slika 2). Deleži so prikazani za dve obdobji (2010-14 in 2015-19). Zaradi spremenjenih priporočil presejanja žensk na NSB z uvajanjem univerzalnega presejanja, se je odstotek odkritih nosečnic z NSB zvišal.



Slika 2. Odstotek porodov z NSB (gestacijski diabetes) po posameznih porodnišnicah, primerjava med obdobji 2010-14 in 2015-19 (po uvedbi priporočil za univerzalno presejanje v nosečnosti). por – kratica kraja s porodnišnico.

Zaključek

Na presejalno testiranje za NSB žensko napoti izbrani specialist ginekologije in porodništva. Ob postavitvi diagnoze NSB se vodenju nosečnosti priključi diabetolog. S sprejemom sodobnih svetovnih smernic smo v Sloveniji uvedli presejanje vseh nosečnic ter sodobne diagnostične kriterije za NSB. Pričakovano je incidenca porasla do 18.5 % nosečnic z diagnozo NSB.

Ključna sporočila:

1. Glavni razlog porasta incidence NSB v Sloveniji so spremenjeni diagnostični kriteriji, uvedba presejanja vseh nosečnic in večje zavedanje pomena odkrivanja in zdravljenja NSB.
2. NSB je najpogostejša diagnoza v nosečnosti.

Reference

1. Lane A, Gestational Diabetes. Embryo Project Encyclopedia. Arizona State University. School of Life Sciences. Center for Biology and Society; 2020. Dosegljivo s: <https://embryo.asu.edu/pages/gestational-diabetes>
2. Bennewitz HG. De diabete mellito graviditatis symptomate ("Symptoms of Diabetes in Pregnancy.") Berolini: Typis Ioannis Friderici Starckii, 1824.
3. Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S. Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? Am J Obstet Gynecol. 2011; 204(6):479-487.
4. Hoet JP, Lukens FD. Carbohydrate metabolism during pregnancy. Diabetes. 1954;3(1):1-12.
5. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the Oral Glucose Tolerance Test in Pregnancy. Diabetes. 1964; 13:278-285.
6. Gabbe SG. The gestational diabetes mellitus conferences. Three are history: focus on the fourth. Diabetes Care. 1998;21 Suppl 2:B1-2. PMID: 9704218.
7. Sketelj A, Berginc Šormaz G. Glucose load as a screening test for gestational diabetes – A pilot study. V: Weiss P, ur. Disturbance of carbohydrate metabolism during pregnancy. 1st Internationales Gazter Symposium: Verlag Wilhelm Maudrich, Wien-Muenchen-Bern, 1987;76-80.

8. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1982 Dec 1;144(7):768-73.
9. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008 8;358(19):1991-2002.
10. Sketelj A, Tomažič M. Sladkorna bolezen v nosečnosti. Slovenske smernice za zdravstveno oskrbo bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2. Združenje endokrinologov Slovenije, Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni. Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana;2011.
11. Steblovnik L, Sketelj A, Tomažič M. Nosečnostna sladkorna bolezen - uvedba novega presejanja. V: Novak-Antolič Ž, ur. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Medicinski razgledi;2011. p. 79-85.

Postopki presejanja za nosečnostno sladkorno bolezen s praktičnimi nasveti

|

ANICA PERŠAK
MOJCA LUNDER





POVZETEK

Povišana koncentracija glukoze v krvi med nosečnostjo škodljivo vpliva na plod in na nosečnico, zato je presejanje ključnega pomena pri njenem odkrivanju. Presejanje za sladkorno bolezen v nosečnosti v Sloveniji poteka v dveh obdobjih nosečnosti, in sicer 1) ob prvem prenatalnem pregledu pri ginekologu (do 12. tedna nosečnosti) in 2) v 24.–28. tednu nosečnosti. Ob prvem prenatalnem pregledu se opravi določitev koncentracije glukoze v krvi na tešče; če vrednost znaša 5.1 mmol/l ali več, je diagnoza sladkorne bolezni v nosečnosti potrjena. Če je koncentracija glukoze v krvi na tešče ob prvi obravnavi pri ginekologu primerna, se med 24. in 28. tednom nosečnosti izvede 75 g oralni glukozni tolerančni test (OGTT). Če koncentracija glukoze v krvi na tešče znaša 5.1 mmol/l ali več, je diagnoza nosečnostne sladkorne bolezni (NSB) potrjena, zato se obremenitev z glukozno raztopino ne opravi. Pri OGTT se koncentracija glukoze v krvi določa 60 in 120 minut po zaužitju glukozne raztopine. Diagnostična vrednost koncentracije glukoze v krvi za potrditev NSB je v 60. minuti OGTT 10.0 mmol/l ali več; v 120. minuti OGTT pa 8.5 mmol/l ali več. Pomembno je, da se določitev vrednosti koncentracije glukoze v krvi, na podlagi katere se postavi diagnoza NSB, opravi z validirano laboratorijsko metodo v venski plazmi. Pred izvedbo OGTT je pomembno, da oseba upošteva določena navodila glede teščega stanja, telesne aktivnosti in prehrane v dneh pred izvedbo testa. V prispevku so opisane možnosti presejanja za NSB ter praktični nasveti za njihovo izvedbo in vrednotenje rezultatov.

Ključne besede: *oralno glukozni tolerančni test (OGTT), presejanje, hiperglikemija, diagnostika*

Uvod

O nosečnostni sladkorni bolezni (NSB) govorimo, ko je koncentracija glukoze v krvi v času nosečnosti povišana (hiperglikemija). Najpogosteje jo odkrijemo v času presejanja med 24. in 28. tednom nosečnosti (1). NSB je eno najpogostejših patoloških stanj v nosečnosti. Glede na podatke iz literature je sladkorna bolezen prisotna pri 8–25% nosečnic, v 90 % gre za NSB, v 10 % pa za druge oblike sladkorne bolezni (2). Povišane vrednosti koncentracije glukoze v krvi v času nosečnosti imajo pomemben vpliv tako na plod kot tudi nosečnico, zato je presejanje za sladkorno bolezen v nosečnosti zelo pomembno. Presejalno testiranje za NSB v Sloveniji poteka pri vseh nosečnicah. Za diagnozo NSB je potrebna določitev koncentracije glukoze v venski plazmi z validirano laboratorijsko metodo. NSB pomeni tveganje za razvoj sladkorne bolezni tipa 2 v kasnejših življenjskih obdobjih (3).

Možnosti presejanja za nosečnostno sladkorno bolezen

V Sloveniji imamo dva načina presejanja za NSB, in sicer:

1. *Presejanje za NSB v zgodnji nosečnosti.* Poteka v sklopu prvega prenatalnega pregleda pri ginekologu (običajno do 12. tedna nosečnosti). Presejanje poteka s pomočjo določitve koncentracije glukoze v krvi na tešče. Nosečnico je potrebno podučiti o pravilni pripravi na meritev koncentracije glukoze v krvi (Tabela 3). Svetuje se, da nosečnica večer pred določitvijo koncentracije glukoze od 22:00 ure dalje ne uživa hrane, tako da se določitev glukoze opravi v 8–10 urah teščega stanja. V času teščega stanja lahko nosečnica pije samo navadno vodo. NSB je potrjena, če je koncentracija glukoze v krvi na tešče 5.1 mmol/l ali več. Pomembno je, da je določitev koncentracije glukoze v venski plazmi opravljena v laboratoriju z validirano laboratorijsko metodo in ne z določitvijo iz kapilarne krvi z glukometrom. Določitev koncentracije glukoze v krvi na tešče izvajajo različni laboratoriji po Sloveniji, ki se najpogosteje nahajajo v zdravstvenih domovih ali drugih zdravstvenih ustanovah (bolnišnice, ambulate, ipd).
2. *Presejanje za NSB v drugem trimesečju nosečnosti (24.–28. teden nosečnosti).* Testiranje izvedemo pri vseh nosečnicah, ki smo jim ob prvem prenatalnem testiranju izmerili normalno koncentracijo glukoze v krvi na tešče in če nosečnica nima predobstoječe sladkorne bolezni. Testiranje z OGTT praviloma izvedemo med 24. in 28. tednom nosečnosti (standardizirano). Predstavlja zlati standard pri postavitvi diagnoze NSB. Prvi vzorec venske krvi se odvzame na tešče, NSB je potrjena, če je glukoza v krvi 5.1 mmol/l ali več. V tem primeru obremenitev z glukozno raztopino ni potrebna, saj je diagnoza sladkorne bolezni v nosečnosti že potrjena. Če je glukoza na tešče pod diagnostično vrednostjo (nižja od 5.1 mmol/l), nosečnico obremenimo z raztopino, ki vsebuje 75 g glukoze. Za pravilen rezultat in postavitve diagnoze je ključnega pomena pravilna izvedba testa, nosečnice morajo upoštevati navodila, ki jih prejmejo (Tabela 3). OGTT izvajajo v različnih laboratorijih po Sloveniji, ki se najpogosteje nahajajo v zdravstvenem domu ali drugih zdravstvenih ustanovah (bolnišnice, diabetološke ambulate, ipd).

Če je diagnoza NSB potrjena, je potrebno nosečnico napotiti na obravnavo v diabetološko ambulanto. Ob tem je priporočljivo, da se na napotni listini zabeležijo podatki o višini nosečnosti in koncentracija glukoze v krvi, kar omogoča ustrezno triažo in zagotavljanje termina obravnave. Celoten algoritem odkrivanja sladkorne bolezni v nosečnosti je prikazan na Sliki 1.

Praktična navodila za pripravo in izvedbo oralnega glukoznega tolerančnega testa (OGTT) v nosečnosti

Za pravilne rezultate in potrditev diagnoze NSB sta bistvenega pomena pravilna priprava na test in njegova izvedba (Tabela 2). Nosečnica mora zato prejeti jasna navodila za pripravo na test, ki jih mora upoštevati (Tabela 3).

Diagnostične koncentracije glukoze v krvi za NSB so prikazane v Tabeli 1. Že ena patološka koncentracija glukoze zadostuje za potrditev diagnoze NSB (1).

Tabela 1. Normalne in patološke koncentracije glukoze v krvi v 75 g oralnem glukoznem tolerančnem testu (OGTT) med nosečnostjo.

Določitev glukoze v venski plazmi	Normalna koncentracija	Potrjena NSB
na tešče	manj kot 5.1 mmol/l	5.1 mmol/l ali več
v 60. min po obremenitvi z glukozno raztopino	manj kot 10.0 mmol/l	10.0 mmol/l ali več
v 120. min po obremenitvi glukozno raztopino	manj kot 8.5 mmol/l	8.5 mmol/l ali več

Tabela 2. Praktična navodila za pripravo na odvzem krvi za določitev koncentracije glukoze v venski plazmi na tešče.

- Nekaj dni pred odvzemom krvi mora biti zdravstveno stanje nosečnice stabilno, brez hujših stresnih in vročinskih stanj.
- Večer pred odvzemom krvi naj nosečnica od 22:00 ure dalje ne uživa hrane (odvzem krvi se izvede po 8-10 urah teščega stanja), pije lahko samo navadno vodo.
- Zjutraj na dan odvzema krvi je prepovedano uživanje hrane in pitje pijač - razen navadne vode.

Tabela 3. *Praktične informacije za pripravo na OGTT in izvedbo testa.*

Priprava na test

- Test traja približno tri ure.
- Z izvedbo testa pričnemo jutraj med 7:00 in 9:00 uro.
- Pred testom mora biti zdravstveno stanje nosečnice stabilno, brez hujših stresnih in vročinskih stanj.
- Vsaj tri dni pred izvedbo testa naj se nosečnica normalno prehranjuje (uživanje 150-300 g ogljikovih hidratov dnevno), in je običajno telesno aktivna.
- Oseba naj se nekaj dni pred testom izogiba večjim telesnim naporom.
- Večer pred testom naj od 22:00 ure dalje ne uživa hrane (test se izvaja po 8-10 urah teščega stanja), pije lahko samo navadno vodo.
- Zjutraj na dan testa je prepovedano uživanje hrane, kajenje, pitje pijač - razen navadne vode.

Izvedba testa

- Nosečnici razložimo postopek in namen testa in si pridobimo njeno zaupanje in sodelovanje.
- Če je možno, uvedemo i.v. kanilo, s čimer se izognemo večkratnemu zbadanju.
- Odvzamemo prvi vzorec venske krvi za določitev koncentracije glukoze v venski plazmi na tešče in počakamo na rezultat.
- Če je vrednost koncentracije glukoze nižja od 5.1 mmol/l, nosečnica zaužije 75 g glukoze raztopljene v 250 do 300 ml navadne vode, ki jo popije po požirkih v približno 5 minutah. Da oseba glukozno raztopino lažje popije, lahko doda sok limone.
- Sledi odvzem venske krvi čez 60 min, če je koncentracija glukoze nižja od 10 mmol/l, ponovimo odvzem v 120 minuti.
- Po prejemu končnega rezultata iz laboratorija nosečnici razložimo vrednosti in ji podamo nadaljnja navodila.
- Odstranimo ji i.v. kanilo
- Če je katerakoli vrednost koncentracije glukoze mejna oziroma presežena, test prekinemo, nosečnico napotimo v obravnavo v diabetološko ambulanto.
- Med samim testom se svetuje mirovanje, oseba ne sme hoditi, kaditi, uživati hrane, niti pijač, razen navadne vode.
- V izogib zapletom med testom nosečnico opozorimo, da v primeru kakšnih koli sprememb počutja (npr. vrtoglavica, slabost, slabo počutje, ipd.), o tem takoj obvesti osebje, da ji lahko nudi ustrezno pomoč.

Najpogostejše napake in odstopanja med OGTT

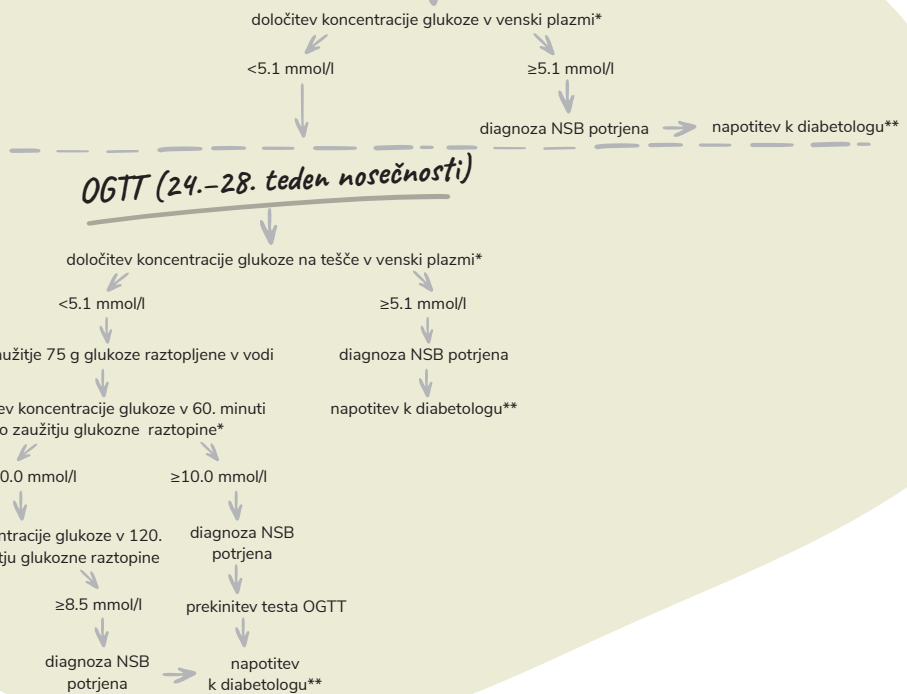
Pri izvedbi OGTT je zelo pomembna pravilna časovna razporeditev odvzema vzorcev krvi. Nepravilna razporeditev odvzema vzorcev krvi namreč lahko vodi v pomembna odstopanja v rezultatih. Poleg tega lahko odstopanje v rezultatih povzroči tudi odstopanje od nestandardiziranega postopka OGTT, kot je npr. prekratko trajanje časa teščosti.

Najpogostejši zapleti in možne rešitve so prikazani v spodnji tabeli (Tabela 4).

Tabela 4. Najpogostejši zapleti in možne rešitve pri izvedbi testa OGTT.

Zaplet med OGTT	Možne rešitve
Strah pred odvzemom krvi	Pogovor z nosečnico, podrobna obrazložitev postopka testa, razrešitev morebitnih vprašanj in dilem.
Slabost po zaužitju glukozni raztopini	Sprememba telesnega položaja v polsedeči ali ležeči položaj, počitek v mirnem prostoru.
Bruhanje po zaužitju glukozni raztopini	Prekinitev testa in nadaljnega vzorčenja krvi, navodila glede nadaljnje obravnave-ponovitve testa ali obravnave v diabetološki ambulanti.
Simptomatska hipoglikemija med testom	Zaužitje enostavnih ogljikovih hidratov ter nato manjšega obroka hrane.
Izguba zavesti (redko)	Preprečujemo jo z navodili o ukrepanju ob slabem počutju, običajno je izguba zavesti kratkotrajna, ukrepamo kot običajno ob izgubi zavesti.

1. PRENATALNI PREGLED (do 12. tedna nosečnosti)



Slika 1. Algoritem odkrivanja sladkorne bolezni v nosečnosti

*s pomočjo validirane laboratorijske metode v venski plazmi

** na napotni listini navesti podatek o višini nosečnosti in vrednosti koncentracije glukoze v krvi, kar omogoča ustrezno triažo obravnave v diabetološki ambulanti

Zaključek

O NSB govorimo, ko je koncentracija glukoze v krvi v času nosečnosti povišana, po porodu pa se normalizira. To pomeni tveganje za nepravilnosti ploda ter za zaplete pri nosečnici. Zato je ključnega pomena odkrivanje NSB, ki v Sloveniji poteka s pomočjo presejanja. Ob prvem prenatalnem pregledu se opravi določitev koncentracije glukoze v venski plazmi na tešče s pomočjo validirane laboratorijske metode. Če je vrednost normalna, se v 24. –28. tednu opravi OGTT s 75 g glukoze. V sklopu testa se določa glukoza v plazmi na tešče ter v 60. in 120. minuti po zaužitju glukozne raztopine. Za zanesljive rezultate OGTT sta pomembni pravilna predpriprava na test in pravilna izvedba testa. Ena patološka vrednost potrdi diagnozo NSB. V primeru potrditve diagnoze NSB se nosečnico napoti k diabetologu.

Ključna sporočila:

1. Pri odkrivanju NSB je ključnega pomena diagnostično testiranje (presejanje), kar se v Sloveniji izvaja pri vseh nosečnicah.
2. Prvi nivo presajanja izvedemo v zgodnji nosečnosti ob prvem prenatalnem pregledu (do 12. tedna nosečnosti), z meritvijo koncentracije glukoze v plazmi na tešče. Glavni namen je izključitev sladkorne bolezni, prisotne že pred nosečnostjo. Po dogovoru je diagnoza NSB potrjena, če koncentracija glukoze znaša 5.1 mmol/l ali več.
3. Drugi nivo presejanja poteka v 24.–28. tednu nosečnosti z OGTT, pri katerem ženska zaužije 75 g glukoze, raztopljene v vodi. Obremenitev z glukozno raztopino se izvede le, če je koncentracija glukoze na tešče 5.0 mmol/l ali manj. Diagnostične vrednosti za NSB so glukoza v 60. minuti OGTT 10 mmol/l ali več ter v 120. minuti OGTT 8.5 mmol/l ali več.
4. Za pravilne in zanesljive rezultate ter potrditev diagnoze NSB sta bistvenega pomena pravilna priprava na OGTT in njegova izvedba. Nosečnica mora prejeti jasna navodila za pripravo na test, ki jih mora upoštevati.
5. Za diagnozo NSB zadostuje ena patološka koncentracija glukoze v venski plazmi, ki se opravi s pomočjo validirane laboratorijske metode.

Reference

1. Vitacolonna E, Succurro E, Lapolla A, Scavini M, Bonomo M, Di Cianni G, et al. Guidelines for the screening and diagnosis of gestational diabetes in Italy from 2010 to 2019: critical issues and the potential for improvement. *Acta Diabetol.* 2019;56(11):1159–67.
2. Balaji B, Ranjit Mohan A, Rajendra P, Mohan D, Ram U, Viswanathan M. Gestational Diabetes Mellitus Postpartum Follow-Up Testing: Challenges and Solutions. *Can J Diabetes.* 2019;43(8):641–6.
3. Zaletel J, Ravnik Oblak M. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2. Nonparel doo. 2016.
4. Bogdanet D, O'Shea P, Lyons C, Shafat A, Dunne F. The Oral Glucose Tolerance Test-Is It Time for a Change?-A Literature Review with an Emphasis on Pregnancy. *J Clin Med.* 2020;9(11):3451.

*Ko sladkorna bolezen
v nosečnosti ni
nosečnostna sladkorna
bolezen*

|

DRAŽENKA PONGRAC BARLOVIČ

POVZETEK

Pri nosečnicah v Sloveniji izvajamo univerzalno presejanje na prisotnost sladkorne bolezni. Najpogostejše gre za nosečnostno sladkorno bolezen (NSB). Zanj je značilno, da se prvič pojavi med nosečnostjo ter izzveni po porodu. Vendar v nosečnosti lahko prvič odkrijemo sladkorno bolezen, ki je bila prisotna že pred nosečnostjo, a ni bila prepoznana, ne zdravljena. Najpogostejše gre za sladkorno bolezen tipa 1 ali sladkorno bolezen tipa 2, redkeje za monogensko sladkorno bolezen, pankreatogeno sladkorno bolezen, sladkorno bolezen povezano s cistično fibrozo, idr. Za te »druge« vrste sladkorne bolezni so značilni drugačni vzorci hiperglikemije in nihanja koncentracije glukoze, koncentracija glukoze je praviloma višja in precej bolj variabilna. Nekatere oblike se tipično združujejo z različnimi pridruženimi boleznimi, kar bistveno vpliva na potek nosečnosti in porodne izide.

V prispevku so podrobneje opisane najpogostejše oblike sladkorne bolezni, ki jih lahko odkrijemo v nosečnosti in niso NSB.

Ključne besede: sladkorna bolezen tipa 1, sladkorna bolezen tipa 2, MODY (maturity-onset-diabetes-of young), LADA (latent autoimmune diabetes in adults), pankreatogena sladkorna bolezen

Uvod

Nosečnostna sladkorna bolezen (NSB) predstavlja več kot 90 % primerov sladkorne bolezni v nosečnosti. Ta je bila glede na podatke Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) v letu 2020 prisotna pri 18.5 % nosečnic v Sloveniji. V ostalih primerih gre za pred nosečnostjo obstoječo sladkorno bolezen, ki je bila lahko znana in zdravljena že pred nosečnostjo ali pa pred nosečnostjo ni bila prepoznana, možen je tudi na novo pojav sladkorne bolezni tipa 1 med nosečnostjo. Najpogostejše oblike takšne vrste sladkorne bolezni so prikazane v Tabeli 1. Te druge vrste sladkorne bolezni, če so neprepoznane ali slabo zdravljene, lahko povzročajo tudi daljša obdobja izrazitejše hiperglikemije, ki so lahko povezana z večjim tveganjem za različne zaplete, kot so prirojene nepravilnosti, spontani splav, mrtvorojenost in neonatalna smrt, preeklampsija, makrosomija, neonatalna hipoglikemija, respiratorni distres (1). Ključno obdobje za odkrivanje sladkorne bolezni druge vrste je začetek nosečnosti, še bolje, pred načrtovano zanositvijo. Nosečnice, ki imajo že predobstoječo sladkorno bolezen, ki se prvič odkrije med nosečnostjo, imajo ob prvem pregledu tipično koncentracijo glukoze na tešče 7.0 mmol/l ali več. Praviloma jo zdravimo z intenzivirano inzulinsko terapijo, kar pomeni večkrat dnevne injekcije inzulina s peresniki, ki vključujejo bazalni inzulin in kratkodelujoči inzulin pred obroki oziroma zdravljenje z inzulinom, ki se dovaja kontinuirano s pomočjo inzulinske črpalke.

Tabela 1. Najpogostejše oblike pred nosečnostjo prisotne sladkorne bolezni.

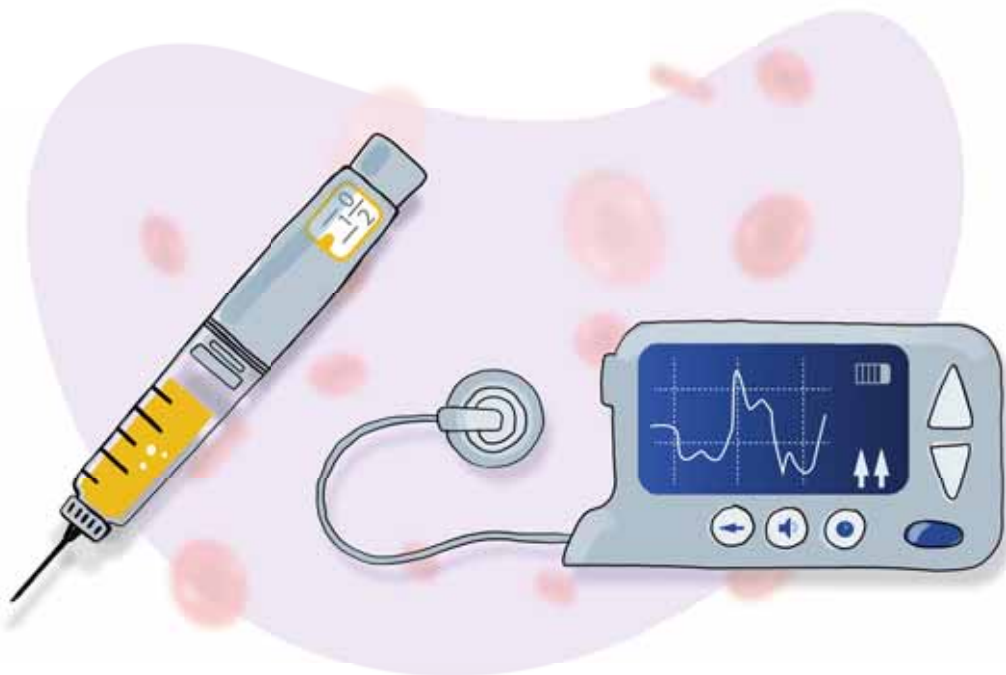
Nekatere najpogostejše oblike	
SB tipa 1	
SB tipa 2	
Monogenska SB	MODY-2
	MODY-3
	MODY-1
LADA	
Pankreatogena	Po operaciji trebušne slinavke
	Po vnetju trebušne slinavke
SB, povezana z zdravili	Kortikosteroidi, inhibitorji imunskih kontrolnih točk (npr. anti-PD1)
SB, povezana s cistično fibrozo	
SB, povezana z redkimi genetskimi sindromi, zdravili, endokrinopatijami	Turnerjev sindrom, Wolframov sindrom, lipoatrofični diabetes, ipd.

Legenda: SB – sladkorna bolezen; MODY- maturity onset diabetes of the young

Sladkorna bolezen tipa 1

Največkrat je znana že pred nosečnostjo, se pa zgodi, da jo prvič odkrijemo komaj med nosečnostjo. Gre za imunsko povzročeno destrukcijo beta celic trebušne slinavke in posledično hudo pomanjkanje inzulina. Največkrat imajo v serumu, sploh ob začetku bolezni, prisotna avtoprotitelesa na antigene beta-celice. Najpogostejše anti-GAD (angl. *glutamic acid decarboxylase*), anti-ICA (angl. *islet cell autoantobody*), anti-IAA (angl. *insulin autoantibody*), anti-IA-2 (angl. *tyrosine phosphatase-like islet antigen*) ali anti-ZnT8 (angl. *zinc transporter-8*).

Osebe s sladkorno boleznijo tipa 1 nujno potrebujejo zdravljenje z inzulinom. Prejemajo ga v obliki podkožne injekcije z inzulinskimi peresniki ali, pogostejše, kot podkožno dovajanje z inzulinsko črpalko (Slika 1). Te ženske se glede na zahtevnost vodenja sladkorne bolezni v nosečnosti in glede na izide nosečnosti zelo razlikujejo od žensk z NSB, četudi se oboje zdravijo z inzulinom. V nedavni multicentrični randomizirani raziskavi nosečnic s sladkorno boleznijo tipa 1 so pokazali, da je celo 52 % njihovih potomcev rojenih prevelikih za gestacijsko starost (LGA – angl. *large for gestational age*), navkljub uporabi najnovejših tehnologij za zdravljenje sladkorne bolezni (2). Pogostnost pojava prirojenih nepravilnosti je v tej skupini žensk do 44.8 na 1000 nosečnosti, mrtvorojenosti pa do 10.4 na 1000 porodov (2).



Slika 1. Inzulinski peresniki in inzulinska črpalka.

Nihanja koncentracije glukoze v krvi pred in po obrokih, ob gibanju in stresnih situacijah so veliko izrazitejša kot pri NSB, zato je potrebno veliko znanja o vsebnosti ogljikovih hidratov v živilih, o pripravi obrokov, razporeditvi ogljikovih hidratov čez dan in o optimalnem inzulinskem kritju teh ogljikovih hidratov. Uravnavanje glikemije je potrebno prilagoditi tudi farmakološkim značilnostim kratkodelujočega inzulina, ki deluje 3–4 ure, čeprav bi velikokrat prav prišel inzulin, ki ima hiter in močan učinek, a ne več kot eno uro. Zato mora nosečnica nemalokrat odložiti čas obroka, zaužiti dodaten obrok zaradi grozeče hipoglikemije, pogosto se zbuja ponoči zaradi alarmov ob hipoglikemijah ali hiperglikemijah in poskuša normalizirati raven koncentracije glukoze v krvi. Tako nenehno usklajuje tveganje za previsoko raven koncentracije glukoze v krvi s tveganjem za hipoglikemijo, ki lahko sledi osnovnemu inzulinskemu bolusu, čimbolj uspešno pa mora krmariti tudi med vsemi tehničnimi težavami, ki se lahko pojavljajo pri uporabi pripomočkov za aplikacijo inzulina in senzorjev. Kot da to ne zadošča, se potreba po inzulinu nenehno spreminja zaradi hormonskih sprememb v nosečnosti, kar zahteva prilagajanje iz tedna v teden in za nosečnico predstavlja vsak dan nov izziv (Tabela 2). Pri tem ji je v pomoč celoten tim v diabetološki ambulanti (diabetolog, diplomirana medicinska sestra edukatorica s posebnimi znanji, dietetik, psiholog) in v ginekološki ambulanti. Zelo pomaga tudi možnost bolniškega staleža, ki ga priporočamo vsem nosečnicam s sladkorno boleznijo tipa 1 skozi celotno nosečnost.

Tabela 2. Spreminjanje potreb po inzulinu tekom nosečnosti in po njej pri ženskah s sladkorno boleznijo tipa 1 (prirejeno po: (1)).

Teden nosečnosti	
0–6	Običajna potreba po inzulinu
6–11	Postopno naraščanje potrebe po inzulinu, za 10–25 %
11–16	Postopno nižanje potrebe po inzulinu
16–32	Strmo naraščanje potrebe po inzulinu; navadno se potreba po inzulinu zviša za 2–3x izhodiščne potrebe
32–40	Potreba po inzulinu ne narašča več zelo strmo oziroma se zmanjšuje
Po porodu	Potreba po inzulinu se zniža na raven v začetku nosečnosti oziroma je celo 10–35 % nižja, odvisno od dojenja (3)

Za učinkovito spremljanje glikemije med nosečnostjo je danes na voljo več pripomočkov (za podrobnejši opis glejte poglavje Novejše tehnologije za zdravljenje sladkorne bolezni in NSB). Koncentracijo glukoze v krvi lahko merimo z določitvijo koncentracije glukoze iz kaplje kapilarne krvi s prsta s pomočjo priročnega glukometra, v zadnjem času pa je na voljo tudi kontinuirano spremljanje koncentracije glukoze v medceličnini podkožja s senzorji. Senzorski sistemi se glede na mednarodne smernice priporočajo kot dodatek in ne kot nadomestek za merjenje koncentracije glukoze v kapilarni krvi (4). Glede na mednarodni konsenz je ciljna glikemija s pomočjo uporabe senzorjev definirana kot več kot 70 % časa, preživetega v ciljnem območju (TIR - angl. time in range) med 3.5 in 7.8 mmol/l in manj kot 4 % časa, preživetega v območju glukoze manj kot 3.5 mmol/l in manj kot 25 % časa, preživetega v območju nad 7.8 mmol/l (5). Pomembno se je zavedati, da je takšne cilje res težko doseči in glede na mednarodne objave do tretjega trimesečja ženske dosežejo le 60 % časa v ciljnem območju (6). Manj perinatalnih zapletov so ugotavljali tudi pri ženskah s sladkorno boleznijo tipa 1, ki so imele povprečno senzorsko koncentracijo glukoze pod 6.7 oziroma pod 6.4 mmol/l (6).

S pomočjo uporabe senzorskih sistemov so nosečnice s sladkorno boleznijo tipa 1 dosegle nižjo koncentracijo HbA1c, ob uporabi nekaterih sistemov so preživele tudi manj časa v hipoglikemičnem območju. Ob tem so ugotavljali tudi manjše tveganje za makrosomijo ploda, neonatalno hipoglikemijo in krajše trajanje hospitalizacije ob porodu v primerjavi le z merjenjem koncentracije glukoze iz kapilarne krvi (7). Zdravljenje le z inzulinso črpalko pri ženskah s sladkorno boleznijo tipa 1 v raziskavah starejšega datuma pa ni bilo povezano z boljšimi perinatalnimi izidi (8). V novejših raziskavah, kjer se poleg črpalk uporabljajo še senzorski sistemi, npr. tako imenovani »sistem zaprte zanke«, pa so pri nosečnicah s sladkorno boleznijo tipa 1 omogočili preživetje večjega odstotka časa v ciljnem območju med 3.5 in 7.8 mmol/l (9) ali manjši odstotek časa v hipoglikemičnem območju (10).

Poseben izziv v nosečnosti za ženske s sladkorno boleznijo tipa 1 je večja nagnjenost k hipoglikemijam med nosečnostjo, sploh, ker se želimo čimbolj približati normoglikemiji. To je posebej težko ženskam, ki so že doživele hudo hipoglikemijo, ko je zaradi motenj zavesti, ki so pri tem nastopile, bila potrebna pomoč tretje osebe za vzpostavitev normalnega stanja. Zaradi izrazitega strahu pred hipoglikemijo te ženske večkrat ne zmorejo preprečiti daljših obdobjih hiperglikemije in s tem negativnih posledic na plod. V takšnih okoliščinah si pomagamo s senzorji, ki oddajajo zvočne alarme ob približevanju nizki koncentraciji glukoze, s psihološko pomočjo in s ponavljajočimi se edukacijami.

Marsikatera ženska vstopa v nosečnost z že več kot 20 let trajajočo sladkorno boleznijo tipa 1, mnoge izmed teh imajo lahko že razvite kronične zaplete sladkorne bolezni. Najpogostejše gre za diabetično retinopatijo, včasih tudi nefropatijo in nevropatijo. Če imajo že prisotne makrovaskularne zaplete, jih lahko med nosečnostjo ogroža tudi akutni srčno-žilni dogodek. Zato je pri nosečnicah s sladkorno boleznijo tipa 1 še posebej nujno skrbno načrtovanje nosečnosti, predkonceptijsko multidisciplinarno svetovanje z optimalizacijo zdravljenja morebitnih prej prisotnih zapletov sladkorne bolezni. V svetovanje naj bodo vključeni diabetolog, specialist ginekologije in porodništva, diplomirana medicinska sestra edukatorica, psiholog in dietetik. Raziskave so pokazale, da imajo ženske, vključene v predkonceptijsko obravnavo, pomembno boljše izide nosečnosti, vključno s povečanjem števila živorojenih otrok in zmanjšanjem števila prevelikih otrok za gestacijsko starost (LGA) (11). Glede na podatke je 40–60 % žensk s sladkorno boleznijo, prisotno že pred nosečnostjo, poročalo, da je nosečnost nenačrtovana (12). Zato morata biti od mladostništva naprej razgovor o načrtovanju družine in predkonceptijsko svetovanje del rutinskega pregleda pri diabetologu (5).

Sladkorna bolezen tipa 2

Z naraščanjem debelosti in zviševanjem starosti žensk, ki se odločajo za zanositev, se tudi večja število nosečnic s sladkorno boleznijo tipa 2, prepoznano že pred nosečnostjo ali celo neprepoznano pred zanositvijo. Ključnega pomena za odkrivanje sladkorne bolezni je določitev koncentracije glukoze v krvi na tešče čimprej v nosečnosti, da se lahko pravočasno preprečijo negativne posledice hiperglikemije na plod. V eni zadnjih večjih raziskav je bilo ugotovljeno, da se je pri ženskah s sladkorno boleznijo tipa 2 v 26.2 % rodil otrok, prevelik za gestacijsko starost (LGA), prirojene nepravilnosti so bile ugotovljene pri 40.5 od 1000 nosečnosti, tveganje za neonatalno umrljivost pa je bilo celo višje kot v primeru prisotne sladkorne bolezni tipa 1 – 11.2 vs. 7.4 na 1000 živorojenih otrok. Ženske s sladkorno boleznijo tipa 2 imajo velikokrat pridruženo debelost, arterijsko hipertenzijo, dislipidemijo in maščobno zamaščenost jeter. Zaradi tega je vodenje nosečnosti zahtevno, zdravljenje največkrat multifaktorsko in tveganje za neugodne perinatalne izide veliko. Takšne ženske se praviloma spremljajo v ambulantah za tvegano nosečnost na terciarnem nivoju in v diabetoloških centrih z izkušnjami s spremljanjem nosečnic s sladkorno boleznijo tipa 2.

Predkonceptijsko se te ženske praviloma zdravijo z nefarmakološkimi ukrepi ali s peroralno antihiperglikemično terapijo, med nosečnostjo pa praviloma potrebujejo intenzivno inzulinsko zdravljenje za zagotavljanje primernih glikemij. Danes še ni raziskav, ki bi potrjevale

prednosti uporabe senzorjev za merjenje koncentracije glukoze v podkožju v tej skupini žensk; glede na smernice je temeljna metoda za spremljanje glikemije določanje koncentracije glukoze iz kapilarne krvi pred in po obrokih, s ciljno koncentracijo glukoze na tešče in pred obroki med 3.5 in <5.3 mmol/l, 1h po obrokih <7.8 mmol/l, ter 2h po obrokih <6.7 mmol/l, če jih je mogoče varno doseči (5). Ciljno glikemično urejenost je večinoma lažje doseči v primeru sladkorne bolezni tipa 2 kot v primeru sladkorne bolezni tipa 1, a so za to navadno potrebni veliko višji odmerki inzulina, ki včasih zahtevajo uporabo bolj koncentriranih inzulinskih formulacij.

Nekatere ženske, ki sicer nimajo sladkorne bolezni tipa 2, spremljajo se pa zaradi sindroma policističnih ovarijev in z njim povezane inzulinske rezistence, že predkonceptcijsko prejemajo metformin. Metformin zelo dobro prehaja preko posteljice, vendar v raziskavah ni bilo zaznano, da bi imel teratogene učinke na plod. Njegova uporaba pri nosečnicah je bila povezana z večjim tveganjem za porod premajhnih otrok (SGA – angl. *small for gestational age*) in v nekaterih raziskavah z neugodno telesno sestavo otrok kasneje v otroštvu (13, 14), saj so pri teh otrocih v starosti 9 let ugotavljali večji obseg trebuha, večjo kožno gubo in s tem povezano večjo prevalenco debelosti. Zato večina smernic razvitega sveta svetuje ukinitve metformina najkasneje do konca prvega trimesečja nosečnosti (3, 5, 15).

Ostale vrste sladkorne bolezni

MODY diabetes (angl. monogenic diabetes of the young) je heterogena skupina od inzulina neodvisne sladkorne bolezni, ki se pojavi v mlajši starostni dobi in predstavlja 2–5 % vseh primerov sladkorne bolezni. Gre za različne mutacije v genih, ki so vpleteni v regulacijo razvoja ali uravnavanje funkcije beta celic trebušne slinavke. Mutacije, ki se dedujejo avtosomno dominantno, vodijo v moteno zaznavanje koncentracije glukoze in moteno izločanje inzulina, brez pomembne motnje delovanja inzulina. Med nosečnostjo je praviloma potrebno inzulinsko zdravljenje, variabilnost glikemije je še najbolj podobna variabilnosti pri sladkorni bolezni tipa 2. Diagnoza se postavi na podlagi genetske analize.

LADA (angl. latent autoimmune diabetes of adults) združuje fenotipske značilnosti sladkorne bolezni tipa 2, hkrati pa so prisotna protitelesa proti antigenom beta celice. Na možnost LADA sladkorne bolezni pomislimo predvsem, kadar sladkorna bolezen nastopi v odrasli dobi in so ob prezentaciji sladkorne bolezni prisotni akutni simptomi hiperglikemije, je indeks telesne mase pod 25 kg/m², ter je prisotna osebna ali družinska anamneza avtoimune bolezni. Ta oblika sladkorne bolezni se praviloma zdravi z inzulinom, tudi izven nosečnosti, nihanje koncentracije glukoze je podobno kot pri sladkorni bolezni tipa 1.

Pankreatogena sladkorna bolezen se razvije po vnetjih trebušne slinavke ali operacijah trebušne slinavke. Prisotno je absolutno pomanjkanje inzulina, glikemija je praviloma zelo variabilna.

Sladkorna bolezen v nosečnosti je lahko v redkih primerih posledica jemanja zdravil, ki delujejo na manjše izločanje inzulina iz beta celic trebušne slinavke ali povečajo inzulinsko rezistenco; lahko spremlja cistično fibrozo ali druge endokrinopatije in genetske sindrome.

Zaključek

V nosečnosti se ne pojavlja le nosečnostna sladkorna bolezen. V tem obdobju se lahko prvič odkrije ali na novo pojavi sladkorna bolezen drugega tipa - pri nas so to najpogostejše sladkorna bolezen tipa 1 ali sladkorna bolezen tipa 2, včasih tudi monogenska sladkorna bolezen. Vse te oblike se med seboj razlikujejo po variabilnosti glikemije, ki je največja pri sladkorni bolezni tipa 1 in pankreatogeni sladkorni bolezni; med nosečnostjo se vse te oblike sladkorne bolezni zdravi z inzulinom. Uravnavanje glikemije je pri teh oblikah mnogo zahtevnejše, pojav prirojenih nepravilnosti in zapletov v nosečnosti in ob porodu ter posledice pri novorojenčku pa večje.

Ključna sporočila:

1. Določitev koncentracije glukoze v krvi na tešče čimprej v poteku nosečnosti je ključnega pomena za odkrivanje prej neprepoznane sladkorne bolezni in za preprečevanje negativnih učinkov hiperglikemije na razvijajoči se plod.
2. Kadar ob prvem prenatalnem določanju koncentracije glukoze v krvi na tešče znaša 7.0 mmol/l ali več oziroma kadarkoli tekom dneva 11.1 mmol/l ali več, ne govorimo o NSB, temveč o sladkorni bolezni, prisotni že pred nosečnostjo.
3. V primeru sladkorne bolezni, prisotne že pred nosečnostjo, je praviloma težje vzdrževati koncentracijo glukoze v priporočenih mejah za nosečnost, kljub intenzivnemu inzulinskemu zdravljenju. Uporabljamo inzulin v peresnikih ali v obliki kontinuiranega podkožnega dovajanja s pomočjo inzulinske črpalke.
4. Uporaba senzorjev za spremljanje koncentracije glukoze v podkožju je povezana z boljšimi izidi nosečnosti pri ženskah s sladkorno boleznijo tipa 1.
5. Ženske s sladkorno boleznijo tipa 1 se med nosečnostjo spremljajo v diabetološkem centru, subspecializiranem za spremljanje sladkorne bolezni v nosečnosti, ki omogoča timsko obravnavo s specialisti ginekologije in porodništva.

Reference

1. García-Patterson A, Gich I, Amini SB, Catalano PM, de Leiva A, Corcoy R. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia*. 2010;53(3):446–51.
2. Murphy HR, Howgate C, O’Keefe J, Myers J, Morgan M, Coleman MA, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women with type 1 or type 2 diabetes: a 5-year national population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(3):153–64.
3. Feig DS, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T, Keely E, et al. Diabetes and Pregnancy. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S255–s82.
4. Committee ADAPP. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2021;45(Supplement_1):S232–S43.
5. Association AD. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Supplement 1):S200–S10.
6. Murphy HR. Continuous glucose monitoring targets in type 1 diabetes pregnancy: every 5% time in range matters. *Diabetologia*. 2019;62(7):1123–8.
7. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017;390(10110):2347–59.
8. Lawton J, Kirkham J, Rankin D, White DA, Elliott J, Jaap A, et al. Who gains clinical benefit from using insulin pump therapy? A qualitative study of the perceptions and views of health professionals involved in the Relative Effectiveness of Pumps over MDI and Structured Education (REPOSE) trial. *Diabet Med*. 2016;33(2):243–51.
9. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, Temple RC, Rayman G, Stanley KP, et al. Closed-Loop Insulin Delivery during Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(7):644–54.
10. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, O’Neil LK, Rayman G, Scott EM, et al. Day-and-Night Closed-Loop Insulin Delivery in a Broad Population of Pregnant Women With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Crossover Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(7):1391–9.
11. Owens LA, Avalos G, Kirwan B, Carmody L, Dunne F. ATLANTIC DIP: closing the loop: a change in clinical practice can improve outcomes for women with pregestational diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(8):1669–71.
12. Feldman AZ, Brown FM. Management of Type 1 Diabetes in Pregnancy. *Curr Diab Rep*. 2016;16(8):76.
13. Feig DS, Donovan LE, Zinman B, Sanchez JJ, Asztalos E, Ryan EA, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):834–44.
14. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, Lu J, Obolonkin V, Coat S, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7–9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018;6(1):e000456.
15. Schäfer-Graf UM, Gembruch U, Kainer F, Groten T, Hummel S, Hösl I, et al. Gestational Diabetes Mellitus (GDM) - Diagnosis, Treatment and Follow-Up. Guideline of the DDG and DGGG (S3 Level, AWMF Registry Number 057/008, February 2018). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018;78(12):1219–31.

Samovodenje pri ženski z nosečnostno sladkorno boleznijo

|

JANA KOMEL

POVZETEK

Redno spremljanje koncentracije glukoze v krvi na tešče in po obrokih je priporočljivo za doseganje optimalnih vrednosti koncentracije glukoze pri ženskah z nosečnostno sladkorno boleznijo (NSB). Poleg individualno predpisane energijsko opredeljene zdrave prehrane, ki zagotavlja primerno porazdelitev hranil in ustrezen energijski vnos in redne telesne dejavnosti, se ženskam z NSB svetuje samokontrolo na tešče in po glavnih obrokih. Ciljne vrednosti koncentracije glukoze v krvi na tešče so <5.3 mmol/l, po obrokih pa: 1h po obroku <7.8 mmol/l in 90-120 min po obroku <6.7 mmol/l, če je ciljne vrednosti mogoče varno doseči.

Pri ženskah z NSB svetujemo tudi meritve ketonov v seču na tešče in pred večerjo. Prisotnost ketonov v seču je pokazatelj nezadostnega energijskega vnosa ali neprimerne razporeditve obrokov. Lahko so prisotni tudi ob povišani koncentraciji glukozi v krvi. Cilj je odsotnost ketonurije.

Glikiran hemoglobin (HbA1c) pri odločitvah o zdravljenju pri NSB nima odločilne vloge, pomaga pa pri oceni sodelovanja pri zdravljenju.

Ključne besede: samovođenje, samokontrola, koncentracija glukoze v krvi, merjenje ketonov v seču, glikiran hemoglobin

Uvod

Pri ženskah, ki imajo normalen metabolizem glukoze, v nosečnosti opažamo nižje vrednosti koncentracije glukoze v krvi na tešče zaradi od inzulina neodvisnega privzema glukoze ploda in posteljice. Po obrokih pa pri nosečnicah pride do blagih porastov glikemije zaradi hormonov posteljice, ki so diabetogeni (več v poglavju Patofiziološki temelji nosečnostine sladkorne bolezni).

V začetku nosečnosti pride do povečane inzulinske občutljivosti in posledično do nižjih koncentracij glukoze v krvi. Okrog 16. tedna nosečnosti se prične odpornost na inzulin povečevati (okrog 5 % na teden do 36. tedna nosečnosti), kar se kaže v potrebi po višjih koncentracijah inzulina za doseganje normalnih glikemij. Pri ženskah z normalno funkcijo trebušne slinavke se proizvede dovolj inzulina, da zadosti fiziološkemu porastu odpornosti na inzulin in tako koncentracija glukoze v krvi med nosečnostjo ostane v normalnem območju.

Samovodenje

Redno izvajanje meritev koncentracije glukoze v krvi (**samokontrola**) na tešče in postprandialno je priporočljivo za doseganje optimalnih vrednosti koncentracije glukoze v krvi in je sestavni del zdravljenja pri ženskah z nosečnostno sladkorno boleznijo (NSB) (1).

Samokontrola koncentracije glukoze v krvi ženskam z NSB daje številne informacije in je najboljša pomoč pri pravilnem izboru in količini zaužitih živil, saj raven koncentracije glukoze v krvi najpogosteje zviša neprimerna hrana (še posebej sladke in škrobnate jedi), zelo pogosto pa tudi bolezen, stresne situacije in kajenje. Ženske z NSB s pomočjo edukacije poučimo o ukrepih ob izmerjenih vrednostih koncentracije glukoze v krvi.

Samokontrolo in pravilno ukrepanje ob izmerjenih vrednostih koncentracije glukoze v krvi imenujemo samovodenje NSB. Za žensko z NSB je pomembno zaradi pridobivanja izkušenj pri urejanju sladkorne bolezni, zdravniku pa predstavlja vir informacij, na osnovi katerih se odloča o nadaljnjih potrebnih ukrepih.

Ciljne vrednosti koncentracije glukoze v krvi za ženske z NSB so v slovenskih smernicah za vodenje NSB opredeljene kot (2):

- koncentracije glukoze na tešče <5.3 mmol/l,
- koncentracija glukoze 60 min po obroku <7.8 mmol/l,
- koncentracija glukoze 90–120 min po obroku <6.7 mmol/l.

Spremljanje koncentracije glukoze v krvi po obrokih je povezano z boljšo glikemično kontrolo, manjšim tveganjem za neugodne učinke hiperglikemije na plod in manjšim tveganjem za preeklampsijo. Ženskam z NSB svetujemo spremljanje koncentracije glukoze zjutraj na tešče in po glavnih obrokih (t.i. 4-točkovni profil). Če ženske z NSB ob nefarmakološkem zdravljenju ne dosežajo ciljnih koncentracij glukoze v krvi, uvedemo medikamentozno zdravljenje.

Merjenje koncentracije glukoze tudi preprandialno (t.i. 6-točkovni profil) se včasih priporoča, če nosečnica uporablja bazalno-bolusno shemo z inzulini, da se lažje prilagodi odmerek kratko-delujočega inzulina pred obrokom.

Merjenje ketonov v seču

Telo kot vir energije najpogosteje uporabi sladkor (ogljikove hidrate) in maščobe. Kadar oksidacija maščob poteka zelo intenzivno, se v telesu kopičijo produkti razgradnje maščob, med katerimi so tudi ketonska telesa. To se dogaja kadar hujšamo, ob intenzivni

športni aktivnosti, ob bruhanju, ljudem s sladkorno boleznijo pa tudi ob izrazitem pomanjkanju inzulina, ko telo ne more izrabljati glukoze kot vira energije. Če torej telo razgradi veliko količino maščob naenkrat, se v krvi pojavijo ketoni. Ketoni se iz krvnega obtoka izločajo s sečem in deloma tudi z izdihanim zrakom.

Nosečnost je stanje »pospešenega stradanja« - lipoliza in ketogeneza se vključita v nosečnosti hitreje, z namenom ohranjanja glukoze za potrebe ploda (3). V obdobju teščnosti se metabolizem v nosečnosti hitro preklopi v oksidacijo lipidov, s povečanjem tvorbe prostih maščobnih kislin in ketonskih teles. Tako se ketoni v seču pri nosečnici pojavijo, ko ta zaužije premalo ogljikovih hidratov oziroma kalorij in kadar so presledki med obroki predolgi (navadno več kot 5 ur). Svetujemo, da ketone v seču ženske z NSB merijo 2-krat dnevno (na tešče in pred večerjo) in so pokazatelj, če je energijski vnos dovolj velik glede na potrebe nosečnice (4). Cilj zdravljenja je odsotnost ketonov v seču, saj ketoni prosto prehajajo posteljico in obstajajo podatki, ki nakazujejo, da negativno vplivajo na nevrofiziološki razvoj in povečajo tveganje fetalnih nepravilnosti (3).

Dnevnik samokontrole

O izvajanju samokontrole in o prilagajanju zdravljenja je priporočeno voditi dnevnik samokontrole. Ob naprednejših glukometrih se meritve prenesejo v virtualni dnevnik na aplikaciji mobilnega telefona ali računalnika in se tako informacije v elektronski obliki lahko posredujejo zdravstvenemu timu. V dnevniku samokontrole so poleg vrednosti koncentracije glukoze v krvi, zabeležene tudi vrednosti meritev ketonov v seču ter spremembe v počutju in ponuja shematičen pregled dogajanja v daljšem časovnem obdobju. Podatki služijo ženski z NSB za pridobivanje izkušenj o samovodenju sladkorne bolezni, kar povečuje njeno samostojnost in samozavest. Zdravniku in medicinski sestri pa omogoča vpogled v uspešnost zdravljenja in oceno sposobnosti odločanja in pravičnega ukrepanja nosečnice pri samovodenju. Poučena in motivirana nosečnica je svoja najboljša terapevtka (3).

Pomen glikiranega hemoglobina (HbA_{1c}) med nosečnostjo

Glede na raziskave pri ženskah, ki niso imele sladkorne bolezni pred nosečnostjo, je bila višja koncentracija HbA_{1c}, čeprav še vedno znotraj normalnega območja, med nosečnostjo povezana z večjim tveganjem za zaplete v nosečnosti. Glede na fiziološki porast obrata eritrocitov se HbA_{1c} navadno zniža med normalno nosečnostjo. Zaradi večje kine-
tike rdečih krvnih celic med nosečnostjo se priporoča določanje HbA_{1c} bolj pogosto kot običajno (navadno 1x mesečno).

Med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti je ciljni HbA1c <6 %, če se ga lahko doseže varno in brez hipoglikemij, saj je pri HbA1c <6 % najmanjše tveganje za makrosomijo, prezgodnji porod ali preeklampsijo (1).

Pri vodenju sladkorne bolezni načeloma HbA1c uporabljamo za dolgoročno ocenjevanje urejenosti glikemije. Slednji je zelo pomemben splošen parameter urejenosti glikemije tudi v nosečnosti, vendar je z vidika tveganja za makrosomijo manj pomemben kot doseganje ciljne glikemije po obrokih, saj manj natančno odraža urejenost glikemije po obrokih v primerjavi z meritvami koncentracije glukoze v krvi po obrokih (1). Hiperglikemija v obdobjih po obrokih pa je glavni vzrok makrosomije.

Zaključek

Cilj zdravljenja NSB je doseganje ravni koncentracije glukoze v krvi blizu tistim, ki so značilne za nosečnice brez sladkorne bolezni. S tem zmanjšamo tveganje za s hiperglikemijo povezane zaplete v nosečnosti.

S samokontrolo koncentracije glukoze v krvi dobijo ženske z NSB in zdravstveni tim, ki jim pomaga urejati sladkorno bolezen, najboljši vpogled v urejenost glikemije. S pomočjo meritev koncentracije glukoze v krvi nosečnica lažje oceni, kako se naj pravilno prehranjuje. Samokontrola služi tudi za izhodišče pri uvedbi medikamentoznega zdravljenja, ko nefarmakološki ukrepi (zdrava uravnotežena prehrana in redna telesna aktivnost) ne zadostujejo za doseganje ciljnih vrednosti koncentracije glukoze v krvi.

Ključna sporočila:

1. Samokontrola koncentracije glukoze v krvi je sestavni del zdravljenja žensk z NSB.
2. Ženskam z NSB svetujemo spremljanje koncentracije glukoze v krvi zjutraj na tešče in po glavnih obrokih.
3. Cilj zdravljenja NSB je doseganje koncentracije glukoze v krvi blizu tistim, ki so značilne za nosečnice brez sladkorne bolezni.

Reference

1. ADA Position Statement. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care*. 2021; 44 (Suppl. 1): 5200–5210
2. Pongrac Barlovič D, Zavratnik A, Steblovnik L. *Sladkorna bolezen v nosečnosti*. V: Pongrac Barlovič D, ur. *Slovenske smernice za obravnavo sladkorne bolezni tipa 2*. Ljubljana: Diabetološko združenje Slovenija; 2022.
3. Parrettini S, Caroli A, Torlone E. Nutrition and Metabolic Adaptations in Physiological and Complicated Pregnancy: Focus on Obesity and Gestational Diabetes. *Front Endocrinol*. 2020;11:611929.
4. Schafer+Graf U, Laubner K, Hummel S, Gembruch U, Groten T, Kainer F, et al. Gestational Diabetes Mellitus (GDM), Diagnostics, Therapy and Follow-up Care. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021;129(S01):S9–s19.

Prehrana pri ženski z nosečnostno sladkorno bolezni

|

MELITA CAJHEN
DRAŽENKA PONGRAC BARLOVIČ



POVZETEK

Prilagoditev načina prehranjevanja je, v kombinaciji s telesno dejavnostjo, glavni način zdravljenja nosečnostne sladkorne bolezni (NSB). V prispevku predstavljamo smernice prehranske terapije za uspešen nadzor koncentracije glukoze v krvi in posledično za primerno rast in razvoj otroka. Poglavje povzema glavna priporočila, ki zadevajo načrtovanje in pripravo obrokov. Pri tem se osredotoča na pomen in doprinos posameznih makrohranil (ogljikovi hidrati, beljakovine, maščobe) k urejenosti glikemije ter ponuja vodila za izbor živil in sestavo jedilnika.

Ključne besede: prehranska terapija, ogljikovi hidrati, nenasičene maščobne kisline, trans-maščobne kisline, beljakovine

Uvod

Ustrezna prehrana je temeljnega pomena za uspešno zdravljenje nosečnostne sladkorne bolezni (NSB). V več kot 80 % primerov, skupaj z redno telesno aktivnostjo, zadošča za doseganje ciljne glikemije med NSB (1). Zdrava prehrana pomeni uravnoteženo izbiro vseh skupin živil, v ustreznih razmerjih in je biološko polnovredna. S tem nosečnica dobi vsa potrebna makrohranila, vitamine, minerale, ki jih v času nosečnosti potrebuje za normalno rast in razvoj otroka ter ohranjanje lastnega zdravja.

Pri NSB je izjemno pomembno upoštevati prehranska priporočila, ki temeljijo na zagotavljanju rednih in uravnoteženih obrokov. Zdrav prehranski načrt vsebuje raznolike obroke, primerno porazdelitev količine hrane pri posameznem obroku in časovni razmak med obroki, ob upoštevanju individualnih navad in potreb nosečnice. Zagotavljamo ga s pomočjo prehranske terapije, ki jo izvajajo dietetiki in medicinske sestre edukatorke s specifičnimi znanji (2).

Prehranska terapija pri ženski z NSB je proces prehranske oskrbe, ki temelji na z dokazi podprti prehranskimi priporočili ter na življenjskih in osebnih značilnostih nosečnice.

Ženske z NSB seznanimo s prehranskimi priporočili čimprej po postavitvi diagnoze. Poučimo jih o glavnih ciljih prehranske terapije v nosečnosti, s katero si prizadevamo za:

- doseganje normoglikemije,
- preprečevanje ketonurije,
- primerno pridobivanje telesne mase med nosečnostjo glede na indeks telesne mase (ITM) pred zanositvijo,
- primerno rast in razvoj ploda,
- dobro počutje nosečnice (3, 4).

Prehranski načrt

Prehranski načrt temelji na mednarodnih priporočilih za zdravo nosečnico, nadgrajenih z mednarodnimi in slovenskimi priporočili za žensko z NSB (1, 5-7). Prilagodi se individualnim značilnostim nosečnice, njenemu socialnemu, kulturnemu in religioznemu okolju.

Običajni prehranski načrt vključuje tri glavne obroke in tri prigrizke. Skupni priporočeni energijski vnos znaša med 1800 in 2500 kcal/dan, odvisno od ITM, gibanja in načina življenja (8). Načrt prehrane je potrebno prilagoditi koncentraciji glukoze v krvi, prehranskim navadam in vzorcem nosečnice, priporočenemu porastu telesne mase glede na ITM pred zanositvijo, dnevnim in delovnim aktivnostim nosečnice (Tabela 1). Minimalni energijski vnos (1800 kcal/dan) je potreben za preprečevanje ketonurije.

Tabela 1. Priporočen dnevni energijski vnos in porast telesne mase med nosečnostjo glede na ITM pred zanositvijo.

ITM pred zanositvijo	Priporočen dnevni energijski vnos	Priporočen porast telesne mase
18.5–24.9 kg/m ²	30 kcal na kg telesne mase	11.5–16.0 kg
25.0–29.9 kg/m ²	22–25 kcal na kg telesne mase	7.0–11.5 kg
≥ 30.0 kg/m ²	12–14 kcal na kg telesne mase	5.0–9.0 kg

Poenostavljena priporočila, ki se osredotočajo le na trimesečje nosečnosti, ne upoštevajo pa ITM žensk, večinoma predlagajo, da je v prvem trimesečju energijski vnos enak kot pred nosečnostjo, nato pa se v drugem trimesečju povprečni dnevni energijski vnos poveča za ≈340 kcal, v tretjem trimesečju pa za ≈450 kcal (1, 8).

Pri sestavi obrokov je optimalno upoštevati mediteranski vzorec prehranjevanja, ki vsebuje minimalno predelano hrano ter minimalno količino konzervansov, aditivov in trans-maščobnih kislin. V mediteranski prehrani prevladujejo živila iz rastlinskih virov (zelenjava, stročnice, oreški, semena in cela žitna zrna). Poleg oreškov in semen predvideva pridobivanje maščob iz oljčnega olja. Uživanje enostavnih sladkorjev je le redko. Glavni vir beljakovin predstavljajo ribe in drugi morski sadeži, perutnina in pusto meso. Uživanje mlečnih izdelkov je priporočeno v nizkih do zmernih količinah.

Značilnosti priporočenega prehranjevanja ženske z NSB temeljijo na sedmih stebrih.

7 stebrov zdrave prehrane pri ženski z nosečnostno sladkorno boleznijo

1. Število obrokov

Priporočeno je, da dnevni jedilnik nosečnice sestavljajo trije glavni obroki in tri malice ali prigrizki (1, 9). Sestava jedilnika in količina živil je odvisna od energijskih potreb v nosečnosti in koncentracije glukoze v krvi, zlasti po obrokih. Potrebno je paziti na primeren porast telesne mase in preprečevanje ketonurije.

Osrednja priporočila nosečnicam glede ritma obrokov v skrbi za uspešno vodenje NSB in nosečnosti so:

- redno uživanje obrokov - priporočeno je, da si obroki sledijo na 3 ure, optimalno ob približno enakem času,
- uživanje pestrega izbora živil iz skupin zelenjave, beljakovin, polnozrnatih izdelkov, sadja in mlečnih izdelkov.

Izpuščanje obrokov ni priporočeno, saj:

- se v nosečnosti ob izpuščenem obroku hitreje sprožijo presnovni procesi stradanja z lipolizo. Ob tem nastajajo ketonska telesa in ketonurija, čemur se v nosečnosti želimo izogniti zaradi možne povezave z upočasnjeno fetalno rastjo oziroma motnjami nevrokognitivnega razvoja ploda (10, 11);
- se v primeru izpuščanja obroka koncentracija glukoze v krvi zniža, kar sproža lipolizo maščevja, glikogenolizo in glukoneogenezo, za kontinuirano zagotavljanje energije. Posledično se koncentracija glukoze v krvi zviša, z zaužitvijo obroka, ki sledi, pa je nato koncentracija glukoze v krvi še višja;
- je zaradi izpuščenega obroka pri naslednjem obroku lahko prisotna večja lakota, kar nosečnico izpostavi tveganju za prevelikim porastom koncentracije glukoze v krvi.

2. Velik delež zelenjave pri obroku

Pomembno je, da nosečnice spodbujamo k uživanju večjih količin zelenjave, saj s tem zagotovijo potrebo po prehranski vlaknini, vitaminih, mineralih in ostalih hranilnih snoveh. Zaradi nizke vsebnosti ogljikovih hidratov in visoke vsebnosti prehranske vlaknine se upočasni porast koncentracije glukoze v krvi po obrokih in poskrbi za večjo sitost.

Dnevno svetujemo od 400 g do 600 g zelenjave, kar pomeni približno 5 porcij zelenjave dnevno (3). Zelenjava naj bo pretežno v presni obliki, dušena ali kuhana na sopari. Nekaj je lahko zaužijemo tudi v obliki juh. Primernejši je izbor neškrobne zelenjave (Tabela 3).



Primeren izbor ogljikovih hidratov

Ogljikovi hidrati so hranila, ki se nahajajo v škrobnih živilih, mleku in mlečnih izdelkih, sadju in nekaterih vrstah zelenjave, sladkorju in sladkih živilih. Organizmu zagotavljajo energijo, vitamine, minerale in prehransko vlaknino. Predstavljajo največji vpliv na koncentracijo glukoze v krvi. Nimamo dokazov iz ustrezno opravljenih kvalitetnih raziskav, ki bi opredeljevale optimalno količino zaužitih ogljikovih hidratov v primeru NSB. Edino praktično priporočilo, ki se pojavlja v vseh smernicah pa je, da je minimalni priporočeni dnevni vnos ogljikovih hidratov 175 g (4, 9, 12). Čeprav nižji vnos ogljikovih hidratov navadno povzroči manjši porast koncentracije glukoze v krvi po obrokih, po drugi strani vodi v večji vnos maščob in beljakovin. Posebej pri ženskah z ITM > 30 kg/m² z visoko inzulinsko rezistenco, prisotno že pred nosečnostjo, lahko večji vnos maščob in beljakovin spodbudi lipolizo in poveča raven prostih maščobnih kislin, ki prečkajo uteroplacentarno bariero, kar vodi v pospešeno akumulacijo maščob pri plodu (13). Poleg tega se na ta način dodatno poveča inzulinska rezistenca in s tem materino tveganje za hiperglikemijo, predvsem zvišanje koncentracije glukoze v krvi na tešče (14, 15).

Pomembno je, da količino zaužitih ogljikovih hidratov nosečnica primerno razporedi preko celotnega dneva (Tabela 2). V primeru prekomernih porastov koncentracije glukoze v krvi po obrokih je še posebej pomembno, da nosečnica ne preseže priporočene količine dnevnega vnosa ogljikovih hidratov. Nekatere nosečnice so že pred zanositvijo sledile dieti z nizko vsebnostjo ogljikovih hidratov. Raziskave kažejo, da so te ženske bolj nagnjene k pojavi NSB, posebej, če so beljakovine in maščobe predvsem živalskega izvora (16). V primeru, da ženska že pred nosečnostjo uživa malo ogljikovih hidratov, bo težko izraziteje povečala vnos ogljikovih hidratov. V teh primerih smernice priporočajo prilagojeno nižji vnos ogljikovih hidratov, vendar ne manj od 140 g/dan (12).

Tabela 2. Dnevna energijska porazdelitev makrohranil (povzeto po različnih mednarodnih priporočilih (17)).

		Količina
OGLJIKOVI HIDRATI (OH)		
40–55 % dnevni energijski potreb	Zajtrk	15–30 g
	Dopoldanska malica	15–20 g
	Kosilo	45 g
	Popoldanska malica	15–20 g
	Večerja	45 g
	Povečerek	15–30 g
	Priporočen dnevni vnos	175 g
VLAKNINA	Priporočen dnevni vnos	25–30 g
BELJAKOVINE		
15–25 % dnevni energijski potreb		1.2 g na kg telesne mase
	Priporočen dnevni vnos	≈70 g
		(pri večplodnih nosečnostih povečamo vnos za 50 g)
	V drugem in tretjem trimesečju se potreba po beljakovinah poveča	
MAŠČOBE	Priporočen dnevni vnos	≈75 g
20–35 % dnevni energijski potreb (od tega do 7 % nasičenih maščobnih kislin)		

Zelo pomemben je pravilen izbor ogljikovih hidratov, ki ne povzročajo hitrega porasta koncentracije glukoze v krvi (počasi presnovljivi ogljikovi hidrati) – tistih z nižjim glikemičnim indeksom (3, 15). Paziti je potrebno, da ob tem ne pride do ketonurije (Tabela 3).

Tabela 3. Prikaz manj in bolj priporočljivih skupin ogljikovih hidratov, glede na hitrost dviga koncentracije glukoze v krvi.

Manj priporočljiva izbira ogljikovih hidratov	Bolj priporočljiva izbira ogljikovih hidratov
Bela moka	Polnovredna moka
Bel kruh	Ržen, črn, beljakovinski kruh; pumpernickel, polnozrnate žitne ploščice
Bel riž, bele testenine	Neoluščen riž, divji riž, basmati riž, polnozrnate testenine
Krompir	Krompir z olupkom, sladki krompir
Koruzni kosmiči	Ovseni kosmiči, ovsena kaša, ajdova kaša, prosena kaša
Suho sadje, sokovi, marmelada	Jabolka, kivi, gozdni sadeži, maline.
Večje količine škrobne zelenjave = paradižnik, rdeče pese, korenja, kolerabe, stročji fižol, koruza	Neškrobna zelenjava: solata, zelje, ohrovt, cvetača, artičoka, por
Visoko procesirana hrana	Živila bogata s prehransko vlaknino
Sladice	Črna čokolada, majhen košček sladice brez sladkorja iz polnovredne moke

4. Kombinacija živil

Pri vsakem obroku je koristno ogljikove hidrate kombinirati z beljakovinami, prehranskimi vlakninami ali nenasičenimi maščobami.

Kombinacija živil upočasni absorpcijo ogljikovih hidratov, izboljša se prebava, zagotovi se več energije, kar ima ugoden vpliv na uravnavanje telesne mase. S kombinacijo živil se podaljša tudi občutek sitosti. Z uživanjem živil iz vseh skupin si nosečnica zagotavlja zadosten vnos hranilnih in zaščitnih snovi, potrebnih za normalno rast in razvoj otroka in ohranjanje lastnega zdravja.

5. Uživanje kvalitetnih beljakovin

Priporočljiv vnos beljakovin v nosečnosti predstavlja približno 20 % (15–25 %) celotnega energijskega vnosa (17). Beljakovine je potrebno porazdeliti preko dneva in jih vključiti v vsak obrok ali malico, da so zadovoljene potrebo po sitosti, zadostnemu kaloričnemu vnosu in počasnejši absorpciji ogljikovih hidratov. Vsebovati jih mora tudi povečerek, za preprečitev nočnega stradanja in posledično pojava ketonurije.

Dobri viri beljakovin so: meso (zlasti belo pusto meso), jajce, ribe, tofu, oreščki, skuta, kefir, sir, kvinoja, stročnice, sojino mleko.

Priporočene količine glede na izbor vira beljakovin: 70–110 g pustega mesa, do 120 g rib, 40–80 g puranjih prsi v ovitku, 100–150 g seitana, 90–270 g tofuja, 30–60 g mocarele, 2 majhni jajci, 1/3 lončka fižola v zrnju, leče, boba, mandljev, oreščkov.

V **drugem trimesečju** se potrebe povečajo, potrebno je dodati 10 g beljakovin na dan (skodelica mleka ali mlečnih izdelkov ali 50 g pustega mesa ali 50 g sira).

Pri oceni vsebnosti beljakovin v obroku si lahko pomagamo s pomočjo velikosti dlani (Slika 1).



Slika 1. Orientacijska ocena količine beljakovin.

Pri veganskemu načinu prehranjevanja, ki temelji na žitih in stročnicah, naj bi bil zaradi nižje prebavljivosti in slabšega biološkega izkoristka beljakovin v živilih rastlinskega izvora vnos beljakovin za 30 % višji kot pri mešani prehrani.

6. Uživanje kvalitetnih maščob

Priporočljivo je, da maščobe predstavljajo med 20 in 35 % dnevnega energijskega vnosa (17). Pri nosečnicah moramo biti pozorni na vnos nasičenih maščobnih kislin, ki naj bo manjši od 7 %. Priporoča se uživanje **enkrat nenasičenih maščobnih kislin** in **večkrat nenasičenih maščobnih kislin** (Tabela 4). Pomembni pa sta tako kvaliteta kot količina zaužite maščobe, zlasti kadar gre za prehitro pridobivanje telesne mase ženske, v primeru bolezni srca in ožilja ter ob povišanem holesterolu.

Potrebno je, da nosečnice v čim večji meri omejijo vnos **trans-maščobnih kislin**. Te nastanejo pri spreminjanju tekočih rastlinskih olj, ki vsebujejo več nenasičenih maščobnih kislin in so posledično manj obstojne, v bolj obstojne trde rastlinske maščobe (rastlinska mast ali margarina). Trans-maščobne kisline najdemo v slaščicah, piškotih, jedeh, ki se pripravljajo pri visokih temperaturah s cvrtjem ali v jedeh, ki se večkrat pregrejajo.

Tabela 4. Razdelitev nenasičenih maščobnih kislin.

Enkrat nenasičene maščobne kisline	Večkrat nenasičene maščobne kisline
Oljčno olje	Sojino olje
Sončnično olje	Koruzno olje
Sezamovo olje	Sončnično olje
Avokado	Bučno olje
Olive	Orehovo olje
Oreščki	Laneno olje
Arašidovo maslo	Sojino mleko

V klinični praksi to pomeni, da priporočamo izogibanje mastnim vrstam mesa, procesiranim mesnim izdelkom z veliko maščobe (npr. salamam, klobasam). Pred pripravo živila je potrebno odstraniti vidno maščobo. Glede priprave živil se svetuje dušenje, kuhanje v sopari, pečenje v posodi z malo maščobe, izogibati pa se je potrebno cvrtju, pečenju z veliko dodane maščobe.

Primerna porcija maščob pri posameznem obroku: 30 g gorgonzole, 20 g parmezana, 40 g mortadele, 60 g hrenovke, 6 do 7 oreščkov, 3 žlice olja, pol žlice majoneze, 2 žlici kisle smetane, 1 žlička masla ali margarine, 8-10 oliv, ½ avokada (Slika 2).



Slika 2. Orientacijska ocena količine maščobe.

7. Čudežni vpliv telesne dejavnosti

V splošnem se svetuje vsaj 30 minut telesne dejavnosti zmerne intenzivnosti vsaj 3-krat tedensko (4-6). Za ugoden vpliv na koncentracijo glukoze v krvi, HbA1c in količino uporabljenega inzulina je bila uspešna tako aerobna vadba kot vaje proti upor, npr. vsakodnevna vadba z elastičnim trakom (6, 18). V primeru NSB so posebej priporočljivi kratki intervali telesne dejavnosti v prvi uri po glavnih obrokih (6). Gibanje vpliva na znižanje koncentracije glukoze v krvi podobno kot inzulin. Poveča vstop glukoze iz krvi v mišico na način, ki zaobide inzulinsko signalizacijsko pot. Zato redna telesna dejavnost pomaga zmanjšati količino inzulina, ki ga nosečnica potrebuje za uravnavanje koncentracije glukoze v krvi.

Več o telesni dejavnosti med nosečnostjo lahko preberete v poglavju Telesna dejavnost pri ženski z nosečnostno sladkorno boleznijo.

Edukacija o priporočeni prehrani v praksi

Osrednjega pomena pri edukaciji nosečnic o pravilnem izboru živil je informiranje o pravilnem branju deklaracij izdelkov.

Deklaracija izdelka

Deklaracija izdelka nudi informacije o sestavi izdelka in hranilni vrednosti (Slika 3). Ogljikovi hidrati se merijo v gramih. Vsebnost proizvajalci navajajo na porcijo ali na 100 g izdelka. Za ženske z NSB je pomembna količina ogljikovih hidratov v izdelku, zato je branje deklaracije izdelka najbolj natančna metoda za računanje količine makrohranil v posameznem izdelku. Poleg ogljikovih hidratov jih poučimo tudi o pomembnosti spremljanja vsebnosti maščob, zlasti nasičenih maščobnih kislin, ki se jih naj izogibajo.

Sadni jogurt		Navadni jogurt	
Hranilne vrednosti	Na 100 g izdelka	Hranilne vrednosti	Na 100 g izdelka
Energijska vrednost	259 kca/107 kJ	Energijska vrednost	248 kca/103 kJ
Maščobe	<0,1 g	Maščobe	3,2 g
od tega nasičene maščobe	<0,1 g	od tega nasičene maščobe	2,1 g
Ogljikovi hidrati	12,2 g	Ogljikovi hidrati	4,3 g
od tega sladkorji	11,3 g	od tega sladkorji	4,3 g
Beljakovine	2,1 g	Beljakovine	3,3 g
Sol	0,1 g	Sol	0,1 g

Slika 3. Primer deklaracije izdelka.

Nosečnice naučimo, kaj pomenijo izrazi:

- **živila brez dodanega sladkorja:** sladkor ni umetno dodan med postopkom predelave. Lahko pa živilo vsebuje naravno prisoten sladkor, zato je potrebno vedno preveriti celotno količino ogljikovih hidratov.
- **živila z malo sladkorja:** živila, ki vsebujejo do 5 g sladkorja na 100 g živila.

Svetujemo jim tudi, da se izogibajo izdelkom brez maščob in dietnim izdelkom. Ti izdelki namreč pogosto vsebujejo večje količine ogljikovih hidratov kot običajna polnomastna živila. Svetuje se medsebojno preverjanje živil, glede vsebnosti ogljikovih hidratov.

Prehranski semafor

Pri odločanju o priporočljivosti določenega prehranskega izdelka si lahko nosečnice pomagajo tudi s prehranskim semaforjem.

Tabela 5. Prehranski semafor.

Vsebnost snovi/100g živila	NIZKO 😊	SREDNJE 😊	VISOKO ☹️
MAŠČOBE	≤3 g	>3 g ≤ 17.5 g	>17.5 g ali >21 g/porcijo
NASIČENE MAŠČOBE	≤1.5 g	> 1.5 ≤ 5 g	>5 g ali >6 g/porcijo
SLADKORJI	≤ 5g	> 5 g ≤ 22.5 g	>22.5 g ali >27 g/porcijo
SOL	≤ 0.3	> 0.3 g ≤ 1.5 g	>1.5 g ali >1.8 g/porcijo

Opis praktičnega pristopa k sestavi jedilnika za žensko z nosečnostno sladkorno boleznijo

1. Jedilnik pri ženski z NSB praviloma sestavimo s pomočjo osnovnega štetja ogljikovih hidratov s pomočjo preglednice enakovrednih živil (Priloga 1) in upoštevanjem deklaracije izdelka. Pri tem je potrebno upoštevati priporočen vnos ogljikovih hidratov pri posameznem obroku in celoten kalorični vnos (Priloga 2).
2. Pri pripravi ustreznega jedilnika si pri oceni ogljikovih hidratov, drugih hranil in primerne kaloričnega vnosa lahko pomagamo s pomočjo prehranskega semaforja in ustreznih aplikacij, npr. Prehranski navigator, Odprta platforma za klinično prehrano.
3. Pri nosečnicah, kjer je problem razumevanja sestave primerne obroka, izberemo enostavnejšo obliko edukacije, npr. metodo zdravega krožnika (Slika 4), ki pa ne omogoča natančne ocene vnosa ogljikovih hidratov pri posameznem obroku.



Slika 4. Primer zdravega krožnika.

4. Pozorni smo tudi na primerno uživanje soli. Zgornja meja je 5 g/dan (čajna žlička), kar vključuje tudi sol, že vsebovano v živilih. Priporoča se jodirana sol, doda naj se proti koncu kuhanja, da se ohrani jod.
5. Opozorimo na zadosten vnos tekočine. Uživanje vode ne znižuje koncentracije glukoze v krvi, pomaga pa k izločanju odvečne glukoze iz telesa. Kozarec vode priporočamo med vsakim obrokom in med njimi. Dnevno svetujemo zaužitje 2.5 do 3 l tekočine.

Zaključek

V nosečnosti je potrebno uživati biološko polnovredno hrano, ki vsebuje ustrezno količino makro- in mikro- hranil. Pri ženskah z NSB jo zagotavljamo s pomočjo prehranske terapije. Prehranska terapija vključuje živila vseh prehranskih skupin, razporejenih tako, da nosečnica lažje dosega ciljne vrednosti koncentracije glukoze v krvi. Potrebno je poiskati ravnovesje med zadostnim energetske vnosom in ciljno glikemijo. Za zdrav razvoj ploda in ravnovesje koncentracije glukoze v krvi naj nosečnica zaužije 5 do 6 obrokov na dan. Informacije o prehrani naj nosečnica pridobi iz zanesljivih strokovnih virov, predvsem od usposobljenega zdravstvenega osebja, ki se trajno izobražuje ter jim predstavi tudi mero- dajne spletne vire, s katerimi si lahko pomaga pri sestavi jedilnika.

Ključna sporočila:

1. *Prehranska terapija je proces, ki nosečnici pomaga izdelati načrt prehranjevanja, ki temelji na strokovnih priporočilih in individualnih značilnostih življenjskega stila nosečnice, priporočenemu energijskemu vnosu in ustrezni količini ogljikovih hidratov ter drugih makrohranil, smiselno razporejenih v več manjših obrokov preko celega dneva.*
2. *Večini žensk z NSB uspe doseči priporočene glikemične cilje le s pomočjo prehranske terapije in rednega gibanja.*
3. *Zdravstveni strokovnjaki, ki izvajajo edukacijo nosečnice, potrebujejo specifično znanje o sladkorni bolezni med nosečnostjo, znanje s področja prehrane, ginekologije in veščine za izvajanje prehranske terapije.*

Priloga 1. Vsebnost ogljikovih hidratov glede na količino posameznih živil. Živila so razporejena zgoraj - najmanjši vpliv na porast krvne glukoze; spodaj - največji vpliv na porast krvne glukoze.

ENA PORCIJA ZELENJAVE: 5 g OGLJIKOVIH HIDRATOV

Surova zelenjava

150 g artičoke	100 g beluši	100 g brokoli	150 g bučke	
170 g zelena paprika	150 g paradižnik	40 g paradižnikova mezga	100 g repa	

ENA PORCIJA MLEKA IN MLEČNIH IZDELKOV: 10 g OGLJIKOVIH HIDRATOV

200 ml mleko	200 ml jogurt	150 g skuta	
--------------	---------------	-------------	--

ENA PORCIJA STROČNICE IN ZAMENJAVE: 15 g OGLJIKOVIH HIDRATOV

25 g (1.5 žlice, surovo)/50 g (3 žlice kuhano), bob, fižol	25 g (1.5 žlice surovo)/60 g (3 žlice kuhano) čičerika, leča	25 g (1.5 žlice surovo)/75 g (3 žlice kuhano) grah	
--	--	--	--

ENA PORCIJA SADJA: 15 g OGLJIKOVIH HIDRATOV

100 g mango, mirabele, borovnice	300 g brusnice	150 g jabolko, slive, hruška, breskev, kivi	250 g jagode, robide	
----------------------------------	----------------	---	----------------------	--

ENA PORCIJA ŠKROBNEGA ŽIVILA: 15 g OGLJIKOVIH HIDRATOV

30g (pol koščka) kruha pšenični črni, rženi, graham, polnozrnat, pirin	25 g (4 kosi) kruhki Crispy polnozrnat	20 g (1 žlica surove)/60 g (2 žlici kuhane) kaše, moke, ovseni kosmiči	
--	--	--	--

Pomoč pri določanju količin



1 žlička je 1 čajna žlica: 5 g



1 jedilna žlica (ravna): 10 g

OPOMBA: Vsebnost ogljikovih hidratov v preglednici je okvirna in lahko odstopa od deklaracije živila.

100 g čebula	20 g česen	100 g korenje	75 g rdeča paprika	100 g rumena paprika
200 g špinača	200 g zelena solata	neomejeno kumare	100 g rdeča pesa	110 g sojini kalčki

250 g pinjenec	200 g sojin jogurt, skyr	200 ml kefir	200 ml kislo mleko
----------------	--------------------------	--------------	--------------------

25g (1 žlica, surovo)/75 g (3 žlice, kuhano) sojine testenine	50g (2 žlici, surovo)/120 g (5 žlic, kuhano) soja v zrnju	60 g visoko-beljakovinski kruh	45 g visoko-beljakovinsko pecivo
---	---	--------------------------------	----------------------------------

200 g pomaranča, črni ribez, marelice	140 g ananas (rezina) 80 g banana (olupljena)	120 g češnje
---------------------------------------	--	--------------

65 g (pol skodelice) kuhane kvinoje	20 g (1 žlica surovi)/60 g (2 žlici kuhani) riž, testenine, kamut	300 g topinambur	80 g krompir	20 g (1 žlica surova)/50 g (2 žlici kuhani) prosena kaša, pira, ješprenj
-------------------------------------	---	------------------	--------------	--



1 zvrhana žlica: 20 g

DO TUKAJ!

! mera je prst pod robom, ne polna skodelica



1 skodelica, lonček: 200 ml

Priloga 2. Praktični prikaz dveh jedilnikov.

PRVI JEDILNIK		
	Živilo	Količina OGLJIKOVIH HIDRATOV [g]
ZAJTRK	1 dl mleka	5
	20 g (1 zvrhana žlica) ovsenih kosmičev	15
	75 g (0,5 lončka) skute	5
	15 g orehovitih jedrc (7.5 polovičk)	/
	skupaj	25
MALICA	1dl jogurt	5
	100g (1 lonček) borovnic	15
	10 g (2 kosa) kruh Crispy polnozrnat	7.5
	skupaj	27,5
KOSILO	100 g (1.5 lončka) svežega zelja – surovo	5
	200 g (4 lončki) surove blitve	5
	100 g (1.5 lončka) surove cvetače	5
	160 g (2 srednje velika) kuhan neolupljen krompir	30
	150 g potočna postrv	/
	3 žličke oljčnega olja	/
	skupaj	45
	250 g (1 skodelica) jagod	15
MALICA	200 ml (1 lonček) navadni jogurt	10
	skupaj	25
VEČERJA	150 g (1 lonček) kuhanih bučk	5
	100 g (1 lonček) kuhanega pora	5
	40 g paradižnikove mezge	5
	70 g puranjega mesa	/
	40 g surov/120g kuhan parboiled riž	30
	skupaj	45
POVEČEREK	150 g (1 majhen lonček) skuta	10
	skupaj	10
Celokupni dnevni vnos		177.5

DRUGI JEDILNIK		
	Živilo	Količina OGLJIKOVIH HIDRATOV [g]
ZAJTRK	1 jajce	/
	60 g (1 kos) črnega kruha	30
	100 ml (1 lonček) mleka	5
	1 žlička oljčnega olja 5g	/
	skupaj	35
MALICA	125 ml (0.5 lončka) sojinega mleka	5
	70 g (1 srednje veliki) kivi	7.5
	20 g (0.5 kosa) kruh pumpernicel	7.5
	5 lešnikov	/
	skupaj	20
KOSILO	150 g surove artičoke	5
	100 g surovo zelje	5
	100 g stročji fižol	5
	40 g surova/100 g kuhana ajdova kaša	30
	45 g sojinih koščkov	7.5
	8 g orehov in 10 g (2 žlici) oljčnega olja	/
	skupaj	52.5
MALICA	125g (3/4 lončka) malin	7.5
	200 ml jogurt skyr	10
	skupaj	17.5
VEČERJA	150 g bučk	5
	100 g rdečega zelja	5
	100 g regrat	5
	90 g surova/130 g kuhana kvinoja	30
	Sojin polpet: 15 g sojinih kosmičev + 1 jajce (60 g)	/
	15 g (3 žlice) oljčnega olja	/
	skupaj	45
POVEČEREK	125 ml pinjenca	5
	30 g (0.5 kosa) črn kruh	15
	10 g (4 kosi) mandlji	/
	skupaj	20
Celokupni dnevni vnos		190

Zahvala

Za strokovni pregled in komentarje se zahvaljujemo
mag. Nataši Trtnik, univ.dipl.inž. živil.tehnol.



Reference

1. Kominiarek MA, Rajan P. Nutrition Recommendations in Pregnancy and Lactation. *Med Clin North Am.* 2016;100(6):1199-215.
2. Barlovič Pongrac D., Klavs J. Priporočila o prehrani in telesni dejavnosti ob sladkorni bolezni tipa 2. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2020.
3. Association AD. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Supplement 1):S200-S10.
4. Feig DS, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T, Keely E, et al. Diabetes and Pregnancy. *Can J Diabetes.* 2018;42 Suppl 1:S255-s82.
5. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1):S183-s92.
6. Schäfer-Graf U, Laubner K, Hummel S, Gembruch U, Groten T, Kainer F, et al. Gestational Diabetes Mellitus (GDM), Diagnostics, Therapy and Follow-up Care. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2021;129(S 01):S9-s19.
7. Department of Health (2020) Clinical Practice Guidelines: Pregnancy Care. Canberra: Australian Government Department of Health.
8. Most J, Dervis S, Haman F, Adamo KB, Redman LM. Energy Intake Requirements in Pregnancy. *Nutrients.* 2019;11(8):1812.
9. Committee ADAPP. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care.* 2021;45(Supplement_1):S232-S43.
10. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med.* 1991;325(13):911-6.11 Stehbens JA, Baker GL, Kitchell M. Outcome at ages 1, 3, and 5 years of children born to diabetic women. *Am J Obstet Gynecol.* 1977;127(4):408-13.
11. Moreno-Castilla C, Hernandez M, Bergua M, Alvarez MC, Arce MA, Rodriguez K, et al. Low-carbohydrate diet for the treatment of gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2013;36(8):2233-8.
12. Romon M, Nuttens MC, Vambergue A, Vèrier-Mine O, Biaisque S, Lemaire C, et al. Higher carbohydrate intake is associated with decreased incidence of newborn macrosomia in women with gestational diabetes. *J Am Diet Assoc.* 2001;101(8):897-902.

13. Barbour LA, Hernandez TL. Maternal Lipids and Fetal Overgrowth: Making Fat from Fat. *Clin Ther*. 2018;40(10):1638-47.
14. Olmos PR, Rigotti A, Busso D, Berkowitz L, Santos JL, Borzone GR, et al. Maternal hypertriglyceridemia: A link between maternal overweight-obesity and macrosomia in gestational diabetes. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(10):2156-63.
15. Bao W, Bowers K, Tobias DK, Olsen SF, Chavarro J, Vaag A, et al. Prepregnancy low-carbohydrate dietary pattern and risk of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(6):1378-84.
16. Kapur K, Kapur A, Hod M. Nutrition Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Ann Nutr Metab*. 2021:1-13.
17. Laredo-Aguilera JA, Gallardo-Bravo M, Rabanales-Sotos JA, Cobo-Cuenca AI, Carmona-Torres JM. Physical Activity Programs during Pregnancy Are Effective for the Control of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17).

Telesna dejavnost pri ženski z nosečnostno sladkorno boleznijo

|

DARIJA ŠĆEPANOVIĆ





POVZETEK

Nosečnostna sladkorna bolezen (NSB) ima lahko škodljive posledice za žensko, plod in otroka. Poleg farmakološkega zdravljenja in ustrezne prehrane je pri nadzoru koncentracije glukoze v krvi izrednega pomena tudi telesna dejavnost. Poleg tega ima telesna dejavnost še številne druge koristi za žensko, plod in otroka. In kar je najpomembnejše, telesna dejavnost pri nosečnicah brez zapletov v nosečnosti ne poveča tveganje za splav, zastoj rasti ploda, mišično skeletne poškodbe ali prezgodnji porod. Varne in koristne oblike vadbe so hoja, kolesarjenje na sobnem kolesu, aerobna vadba, ples, vadba proti upor, raztezne vaje, vadba v vodi in vodna aerobika. Telesna dejavnost je dokazano učinkovita pri uravnavanju koncentracije glukoze, kar lahko prepreči, zmanjša ali odloži potrebo po inzulinu. Telesna dejavnost pri ženskah z NSB naj bi vključevala tako aerobno vadbo kot vadbo proti upor, zmerne intenzivnosti, najmanj 20–30 minut dnevno, vsak dan ali večino dni v tednu.

Ključne besede: nefarmakološko zdravljenje, telesna dejavnost, aerobna vadba, vadba proti upor

Uvod

Kljub dejstvu, da je nosečnost čas velikih telesnih in čustvenih sprememb naj bi bila telesna dejavnost (TD) in gibanje tudi v nosečnosti običajen del vsakdana. Dejstvo je, da ima redna TD v nosečnosti pozitivne učinke na zdravje in telesno pripravljenost tako ženske kot otroka (1). Zato bi morali vsako zdravo nosečnico, pri kateri ni kontraindikacij za TD spodbujati, da je v nosečnosti telesno dejavna. Izrednega pomena pa je TD tudi pri ženskah z nosečnostno sladkorno boleznijo (NSB). Cilj obravnave NSB je vplivati na hiperglikemijo z nadzorom nad stopnjo koncentracije glukoze v krvi (2). Polog farmakološkega zdravljenja in ustrezne prehrane ima TD veliko vlogo pri nadzoru koncentracije glukoze v krvi. Še več, TD je varna in koristna pri zdravljenju NSB (2). Zato je ključno, da je TD sestavni del zdravljenja NSB.

Načeloma za ženske z NSB ne veljajo neke dodatne previdnosti pri TD kot veljajo npr. za nosečnice brez NSB (3). Res pa je, da prisotnost sladkorne bolezni zahteva v določenih primerih previdnosti, ki so podobne kot pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2. Zaradi pomanjkanja raziskav, ki bi vključevale TD kot zdravljenja NSB, je bila večina priporočil oblikovanih na podlagi smernic za TD v nosečnosti in smernic za TD pri sladkorni bolezni tipa 2 (3–5).

Koristi telesne dejavnosti v nosečnosti

Koristi za žensko

Koristi TD so številne (1). Redna aerobna vadba med nosečnostjo izboljša ali vzdržuje telesno pripravljenost (srčno-žilnega, dihalnega in mišično- skeletnega sistema). Poleg tega so dokazane še druge koristi, kot so večja incidenca vaginalnih porodov in manjša incidenca prekomernega pridobivanja telesne mase, NSB, gestacijske hipertenzije, preeklampsije, prezgodnjih porodov, carskih rezov in nizke porodne mase. Z večjim nadzorom koncentracije glukoze v krvi, tudi zmanjša učinke hiperglikemije na žensko, plod in otroka. TD pozitivno vpliva tudi na razpoloženje, duševno zdravje in splošno dobro počutje. In najpomembnejše, obstajajo znanstveni dokazi, da TD pri nosečnicah brez zapletov v nosečnosti ne poveča tveganje za splav, zastoj rasti ploda, mišično skeletne poškodbe ali prezgodnji porod (1).

Koristi za plod in otroka

1. Manjši odziv frekvence srčnega utripa ploda na nenadno telesno obremenitev nosečnice.
2. Izboljšanje delovanja posteljice, žilnih pretokov.
3. Manj stresno doživljanje poroda.
4. Manj pretežkih novorojenčkov in nižji odstotek telesne maščobe novorojenčka.
5. Manjše tveganje za prezgodnji porod.
6. Izboljšanje nevrološkega razvoja ploda.
7. Boljša sposobnost nadzora vedenja in orientacije v prostoru.
8. V starosti 5 let imajo otroci nosečnic, ki so bile telesno dejavne v nosečnosti, manj telesne maščobe, višjo splošno govorno inteligenco in jezikovne sposobnosti (4).

Primarni cilj obravnave ženske z NSB je uravnavanje koncentracije glukoze v krvi in izboljšanje izidov nosečnosti. TD je dokazano učinkovita pri uravnavanju koncentracije glukoze, kar lahko prepreči, zmanjša ali odloži potrebo po inzulinu (3).

Kontraindikacije

Zadnja priporočila ACOG (1) ne navajajo določenih stanj, obolenj, ki lahko predstavljajo bodisi relativne, bodisi absolutne kontraindikacije za vadbo v nosečnosti. Izpostavljajo le, da je večina nosečnic lahko telesno dejavna in da se ženski z zdravstvenimi ali

ginekološkimi zapleti ne odsvetuje TD kar rutinsko, temveč le na podlagi skrbne ocene ginekologa oziroma porodničarja (1). Pri ženskah, ki imajo pridružena porodniška ali druga zdravstvena obolenja, je potrebno na podlagi natančne ocene ženske program vadbe individualizirati, nekaterim se priporoča le TD nizke intenzivnosti.

Strogo ležanje v nosečnosti se priporoča le v redkih primerih, večinoma je ob tem indicirana tudi hospitalizacija. Gre predvsem za nekatere primere hemodinamsko pomembne srčne bolezni in restriktivne pljučne bolezni, grozečega prezgodnjega poroda, večplodne nosečnosti z grozečim prezgodnjim porodom, predležeče posteljice po 26. tednu nosečnosti, nezadostnosti materničnega vratu, krvavitve iz nožnice v drugem in tretjem trimesečju, predčasnega razpoka plodovih ovojev, preeklampsije/ neuravnane gestacijske hipertenzije (6).

Priporočila za program vadbe

Motivacijsko svetovanje

Nosečnost je idealen čas za spremembo življenjskega sloga. Tukaj je pomembno ustrezno svetovanje za povečanje motivacije za vzpostavitev zdravega življenjskega sloga, ki vključuje tudi TD. Iz raziskave je razvidno, da so pacienti lažje nadzorovali telesno maso, povečali TD in vključili ustrezno prehrano, če jim je njihov zdravnik priporočal, da naj le to naredijo (7). Orodje za motivacijsko svetovanje je npr. »Five A's« (angl. Ask, Advise, Assess, Assist and Arrange, kar v prevodu pomeni – vprašaj, svetuj, oceni, pomagaj, uredi), ki je bil originalno razvit za opustitev kajenja, se je izkazal za učinkovit za svetovanje pri dieti in TD (8). Porodničarji ginekologi, fizioterapevti ter ostalo zdravstveno osebje vključeno v predporodno varstvo nosečnic lahko uporabijo Five A's pristop za ženske brez zapletov v nosečnosti ali za nosečnice, ki nimajo kontraindikacij za TD v nosečnosti.

Predpisovanje individualiziranega programa vadbe

Program vadbe, ki vodi do možnih želenih učinkov zmerno intenzivne vadbe najmanj 20 do 30 minut (lahko do 60 minut) na dan večino dni v tednu mora biti oblikovan skupaj z nosečnico in prilagojen morebitnim medicinskim indikacijam (1).

Za določanje stopnje intenzivnosti vadbe se v nosečnosti zaradi povečane variabilnosti srčnega utripa bolj kot merjenje le tega priporoča uporabo Borgove lestvice napora (9). Pri klasičnem določanju intenzivnosti vadbe naj bi le ta bila manj kot 60–80 % predvidenega srčnega utripa ženske glede na starost. Medtem, ko je zmerna intenzivnost vadbe na Borgovi lestvici občutenja napora kot vadba na stopnji 13 do 14 na lestvici (6–zelo lahka aktivnost; 20–aktivnost z maksimalnim naporom). Drugi način merjenja napora je t.i. pogovorni test (angl. Talk test) (10). Nosečnica naj izvaja TD s takšno intenzivnostjo, da diha skozi usta in ne skozi nos, a se kljub temu lahko pogovarja.

Potrebno je poskrbeti, da je nosečnica med vadbo dobro hidrirana in da se izogiba daljšemu ležanju na hrbtu. V primeru, da se pojavijo naslednji opozorilni znaki, je potrebno z vadbo prekiniti: krvavitev iz nožnice, bolečina v trebuhu, odtekanje plodovnice, redne boleče kontrakcije, bolečine v prsih, bolečina v mečih ali otekanje gležnjev, oteženo dihanje pred naporom, vrtoglavica, omotičnost, glavobol in mišična šibkost, ki vpliva na ravnotežje (1).

Vadeči posamezniki z motnjo metabolizma (prenizko ali previsoko koncentracijo glukoze na tešče) predstavljajo še poseben izziv in zahtevajo pozornost. Potrebni so preventivni ukrepi z namenom minimiziranja tveganja za neželene učinke, ki bi posameznika odvrnilo od TD. Ena od še posebno pomembnih možnih komplikacij, v primeru, da se ženska zdravi z insulinom, je hipoglikemija. Priporoča se redna samokontrola koncentracije glukoze v krvi in posvet s strokovnim timom v diabetološki ambulanti. V kolikor je raven koncentracije glukoze v krvi pred vadbo ≤ 4.0 mmol/l, je vadba odsvetovana, dokler oseba ne zaužije dodatnih ogljikovih hidratov (11).

Da bi izkoristili prednost TD pri zniževanju koncentracije glukoze v krvi je koristno, da se vadba izvaja v prvi uri po obroku (11). V primeru jemanja insulina je smiselno aplicirati nižji odmerek insulina pred načrtovano vadbo z namenom dodatnega zmanjšanja tveganja hipoglikemije.

Nosečnice, ki so imele pred nosečnostjo sedeči življenjski slog, naj postopoma stopnjujejo vadbo začeni s 15 minut aerobne vadbe trikrat na teden (1). Čeprav zgornja varna meja intenzivnosti vadbe ni ugotovljena, ženske, ki so bile pred nosečnostjo redno TD in, ki imajo zdravo nosečnost brez zapletov, se v nosečnosti brez stranskih učinkov lahko udeležijo visoko intenzivne vadbe, kot sta tek in aerobika.

Visoko intenzivna ali dalj časa trajajoča vadba, ki presega 45 minut, lahko vodi do hipoglikemije, zato je za zmanjšanje tveganja pomemben ustrezen kalorični vnos pred vadbo ali zmanjšanje intenzivnosti ali dolžine vadbene enote (12).

Dalj časa trajajoča vadba mora biti izvajana v termonevtralnem okolju ali/in okolju z nadzorovanimi pogoji (klimatizirani prostori). Prav tako se morajo nosečnice izogibati dolgotrajnemu izpostavljanju vročini, poskrbeti za ustrezno hidracijo in kalorični vnos (1).

Tip vadbe

Varnost med nosečnostjo je bistvena in raziskave so pokazale, da so različne oblike vadbe od joge, ki je nizko intenzivna, do aerobike in teka, ki sta visoko intenzivna, varne oblike vadbe tako za nosečnico kot za plod (1). Primeri vadbe, ki so jih intenzivno proučevali v raziskavah na nosečnicah in ki so se izkazale za varne in koristne so hoja, kolesarjenje na sobnem kolesu, aerobna vadba, ples, vadba proti upor (z uporabo prostih uteži, elastičnih trakov), raztezne vaje, vadba v vodi in vodna aerobika (13).

Nosečnica naj se izogiba kontaktnim oblikam vadbe in oblikam vadbe, kje je večje tveganje za padce (kot je košarka, nogomet, rokomet, ragbi, borilni športi, gimnastika in jahanje) z visokim tveganjem za poškodbe trebuha in izgubo ravnotežja (1). Prav tako so nevarni potapljanje (tveganje za dekompresijsko bolezen) in za večino nosečnic napori, izvajani nad 2500 metrov nadmorske višine. Izogibati se je potrebno daljši vadbi leže na hrbtu po prvem trimesečju (zaradi tveganja kolapsa zaradi sindroma vene kave). Vadba v vodi je primerna alternativa vadbi na suhem predvsem za nosečnice z bolečinami v medeničnem obroču, saj se zaradi vzgona zmanjša kostno-sklepna obremenitev (14). Poleg tega je bilo dokazano, da je vadba v vodi imela za posledico manj obporodnih poškodb presredka (15) in zmanjšanje perifernih edemov.

Načrtovana TD v nosečnosti je vitalnega pomena, dodatno pa ima ugodni učinek tudi na zniževanje hiperglikemije pri ženskah z NSB. Priporočila za TD v nosečnosti bolj poudarjajo pomembnost aerobne vadbe in manj pomembnost vadbe proti upor. Znano je, da aerobna vadba znatno izboljša telesno pripravljenost nosečnice (1). Pozitivne učinke na plod je potrebno še ovrednotiti, saj se je večina raziskav osredotočila na varnost ploda med vadbo. Splošno soglasje pa je, da TD ne predstavlja nobene škode za plod (2–5). Aerobna vadba zmanjša raven glukoze v krvi pri osebah s hiperglikemijo, z možnostjo zmanjšanja ali odložitve potrebe po zdravljenju z inzulinom. Ti učinki lahko trajajo več kot 24 ur, vendar manj kot 72 ur, zato naj bo čas, ko nosečnica nima telesne dejavnosti, krajši od dveh dni. Po aerobni vadbi nivo inzulina tudi pade, kar zmanjša možnost hipoglikemije. Računati je treba tudi s tem, da se koncentracija glukoze v krvi po intenzivni aerobni vadbi lahko znižuje tudi 2 uri po končani vadbi, saj se polnijo prej izpraznjene zaloge glikogena v mišicah (16). To je potrebno upoštevati, če se raven koncentracije glukoze v krvi meri po vadbi.

Prav tako je pomembna tudi vadba za mišično jakost (vadba proti upor) in vadba fleksibilnosti, ki sta varni tako za plod kot za nosečnico z NSB (2). Za izboljšanje nadzora glukoze se priporoča vadba proti upor, ki vključuje 12 ponovitev, en niz 8-12 vaj trikrat na teden. Takšna vadba je imela za posledico nižjo koncentracijo kapilarne glukoze in manj žensk je potrebovalo inzulin (17). Vadba proti upor zniža koncentracijo glukoze po vadbi v krvi za 24 ur (11). Ta odgovor se poveča z večjim volumnom in intenzivnostjo vadbe.

Za nadzor koncentracije glukoze v krvi, izboljšanje telesne sestave in telesne pripravljenosti se torej priporoča kombinacija tako aerobne kot vadbe proti upor, saj so tako ugodni učinki na glikemijo večji (2, 11). Poveča se občutljivost skeletnih mišic na inzulin, hkrati pa med samo vadbo glukoza vstopa v mišice preko od inzulina neodvisnih poti (za translokacijo GLUT-4 prenašalcev na membrano skeletne mišice ni potrebna aktivacija inzulinskega receptorja) (17, 18).

Sestavni del TD je tudi ogrevanje na začetku vadbe in ohlajanje na koncu vadbe (1). Vloga obeh kot del TD v nosečnosti je sicer slabo raziskana vendar ni dokazov, da bi bila kakorkoli škodljiva. Ogrevanje 5 do 10 minut v obliki zmerno intenzivne aerobne aktivnosti poveča telesno temperaturo in zmanjša mišično bolečino in togost po vadbi. Ohlajanje predvsem

po intenzivni vadbi zmanjša tveganje za vazovagalni odziv, ki lahko vodi v sinkopo. Vadba fleksibilnosti in raztezanja se lahko izvaja ali po fazi ogrevanja ali po fazi ohlajanja (1). Pomembno je, da zaradi vpliva hormonov na vezivno tkivo z vadbo ne povečujemo fleksibilnosti in gibljivost preko fizioloških meja.

Posebna populacija

Nosečnice z debelostjo je potrebno spodbujati, da začnejo z zdravim življenjskim slogom, ki vključuje TD in ustrezno prehrano (1). Ženske naj pričnejo z nizko intenzivno vadbo in krajšimi obdobji vadbe, nato glede na sposobnosti posameznice postopoma povečajo dolžino ali intenziteto vadbe. Iz nedavne raziskave je razvidno, da so nosečnice z debelostjo, ko so bile TD, zmerno izgubile pridobljeno telesno maso brez neželenih učinkov (19).

Visoko intenzivna vadba v tretjem trimesečju je, kot izgleda, varna za večino zdravih nosečnic. Potrebe pa so nadaljnje raziskave o učinkih visoko intenzivne vadbe v prvem in drugem trimesečju oziroma kadar intenzivnost preseže 90 % maksimalnega srčnega utripa (20). Nosečnice, ki se tekmovalno udeležujejo, potrebujejo bolj pogost nadzor, saj z visoko intenzivno vadbo v večini primerov nadaljujejo tudi skozi celotno nosečnost (1). Posebno pozornost je potrebno nameniti preprečevanju hipertermije, zadostni hidraciji in vzdrževanju zadostnega kaloričnega vnosa za preprečitev izgube telesne mase, ki lahko negativno vpliva na rast ploda.

Druga skupina nosečnic so profesionalne športnice, ki poleg ostalih elementov vadbe izvajajo tudi visoko intenzivno vadbo proti upor. Starejša priporočila so takšno vadbo označile kot nevarno, zaradi vpliva na plodovo srce (upočasnitev plodovega srčnega utripa), kot posledica manevra po Valsalvi. Posledično je literatura na to temo zelo skopa. Profesionalne športnice, ki želijo nadaljevati z visoko intenzivno vadbo proti upor tudi v nosečnosti, se morajo zavedati tveganja in pridobiti dovoljenje porodničarja ginekologa in morda zmanjšati teža bremena na tako, kot je bila prisotna pred nosečnostjo (21).

Zaključek

Cilj TD v nosečnosti je vplivati na boljši potek nosečnosti in poroda ter posredno preko matere na zdravje ploda. V zadnjem času smo priča velikemu premiku od konzervativnega pristopa v preteklosti, ki je bil zadržan glede primernosti TD v nosečnosti, do sodobnih smernic, ki spodbujajo TD v nosečnosti in tudi pri nosečnicah z NSB. Ta je posledica številnih raziskav, ki so pokazale, da zmerna TD ugodno vpliva na nosečnico, tudi v smislu nadzora glukoze v krvi, a brez tveganja za zdravje otroka.

Ključna sporočila:

1. Telesna dejavnost ima številne koristi za žensko, plod in otroka.
2. Telesna dejavnost je dokazano učinkovita pri uravnavanju koncentracije glukoze v krvi, kar lahko prepreči, zmanjša ali odloži potrebo po inzulinu.
3. Telesna dejavnost pri ženskah z NSB naj bi vključevala tako aerobno vadbo kot vadbo proti uporju zmerne intenzivnosti, najmanj 20 do 30 minut dnevno, vsak dan ali večino dni v tednu.

Reference

1. ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists. Exercise during pregnancy and the postpartum period. ACOG Committee Opinion No. 804. *Obstet Gynecol.* 2020; 135: e178-e188.
2. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, Horton ES, Castorino K, Tate DF. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2016;39: 2065-79.
3. Onaade O, Maples JM, Rand B, Fortner KB, Zite NB, Ehrlich SF. Physical activity for blood glucose control in gestational diabetes mellitus: rationale and recommendations for translational behavioral interventions. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2021; 25:7.
4. Padayachee C, Coombes JS. Exercise guidelines for gestational diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2015;6:1033-44.
5. Savvaki D, Taousani E, Goulis DG, Tsiros E, Voziki E, Douda H, Nikolettos N, Tokmakidis SP. Guidelines for exercise during normal pregnancy and gestational diabetes: a review of international recommendations. *Hormones.* 2018;17:521-29.
6. ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists. Exercise during pregnancy and the postpartum period. ACOG Committee Opinion No. 650. *Obstet Gynecol.* 2015;126: 1326-27
7. Nawaz H, Adams ML, Katz DL. Physician-patient interactions regarding diet, exercise, and smoking. *Prev Med.* 2000;31: 652-7.
8. Alexander SC, Cox ME, Boling Turer CL, Lyna P, Ostbye T, Tulskey JA, et al. Do the five A's work when physicians counsel about weight loss? *Fam Med.* 2011;43:179-84.
9. McMurray RG, Mottola MF, Wolfe LA, Artal R, Millar L, Pivarnik JM. Recent advances in understanding maternal and fetal responses to exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1993;25: 1305-21.

10. Persinger R, Foster C, Gibson M, Fater DC, Porcari JP. Consistency of the talk test for exercise prescription. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36:1632–6.
11. Hordern MD, Dunstan DW, Prins JB, Baker MK, Singh MA, Coombes JS. Exercise prescription for patients with type 2 diabetes and pre-diabetes: a position statement from Exercise and Sport Science Australia. *J Sci Med Sport.* 2012;15: 25–31.
12. Soultanakis HN, Artal R, Wiswell RA. Prolonged exercise in pregnancy: glucose homeostasis, ventilatory and cardiovascular responses. *Semin Perinatol.* 1996;20:315–27.
13. Berghella V, Saccone G. Exercise in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216:335–37.
14. Kihlstrand M, Stenman B, Nilsson S, Axelsson O. Water-gymnastics reduced the intensity of back/low back pain in pregnant women.. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999;78:180–5.
15. Rodríguez-Blanque R, Sanchez-Garcia JC, Sanchez-Lopez AM, Expósito-Ruiz M, Aguilar-Cordero MJ. Randomized Clinical Trial of an Aquatic Physical Exercise Program During Pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2019;48:321–31.
16. Manders RJ, Van Dijk JW, van Loon LJ. Low-intensity exercise reduces the prevalence of hyperglycemia in type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42:219–25.
17. de Barros MC, Lopes MA, Francisco RP, Sapienza AD, Zugaib M. Resistance exercise and glyce-mic control in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203:556.e1–6.
18. Cuff DJ, Meneilly GS, Martin A, Ignaszewski A, Tildesley HD, Frohlich JJ. Effective exercise mo-dality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:2977–82.
19. Choi J, Fukuoka Y, Lee JH. The effects of physical activity and physical activity plus diet inter-ventions on body weight in overweight or obese women who are pregnant or in postpartum: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med.* 2013;56:351–64.
20. Beetham KS, Giles C, Noetel M, Clifton V, Jones JC, Naughton G. The effects of vigorous intensi-ty exercise in the third trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19:281.
21. Pivarnik JM, Szymanski LM, Conway MR. The elite athlete and strenuous exercise in pregnan-cy. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59: 613–9.

Farmakološko zdravljenje nosečnostne sladkorne bolezni

|

MOJCA LUNDER

POVZETEK

Dobra urejenost glikemije med nosečnostjo je pomembna, saj zmanjša tveganje za zaplete med nosečnostjo in ob porodu. Ključnega pomena pri zdravljenju nosečnostne sladkorne bolezni (NSB) so nefarmakološki ukrepi, ki vključujejo upoštevanje prehranskih priporočil ter telesne dejavnosti. Če z nefarmakološkimi ukrepi ne dosežemo zadovoljivo urejene glikemije, je potrebna uvedba farmakološkega zdravljenja. Temeljno zdravilo za urejanje glikemije v času nosečnosti je inzulin. Peroralnih antihiperglikemičnih zdravil v zdravljenju NSB v Sloveniji praviloma ne predpisujemo, saj prehajajo posteljico, njihov vpliv na plod ni dokončno znan. V prispevku so opisane možnosti farmakološkega zdravljenja NSB.

Ključne besede: farmakološko zdravljenje, inzulinsko zdravljenje, antihiperglikemična zdravila, dolgodelujoči inzulin, kratkoddelujoči inzulin

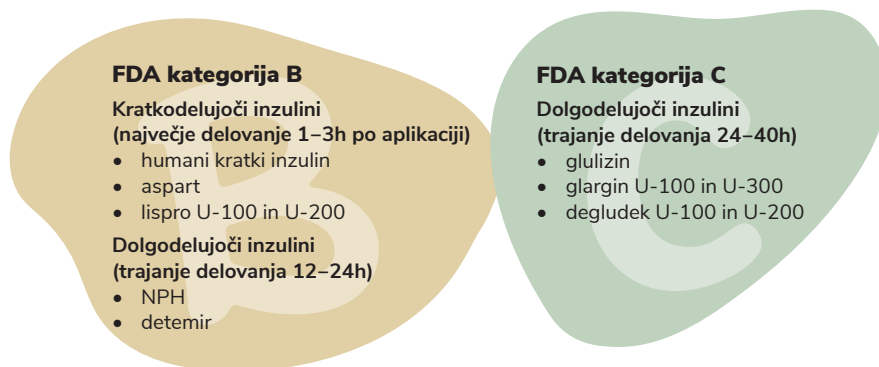
Uvod

Nosečnostna sladkorna bolezen (NSB) poveča tveganje za plod (najpogosteje makrosomija), zaplete v nosečnosti in ob porodu, poveča pa tudi tveganje za pojav sladkorne bolezni tipa 2 pri potomcih. Zato je ključnega pomena dobro uravnavanje glikemije v nosečnosti. Temeljno začetno zdravljenje NSB so nefarmakološki ukrepi, ki vključujejo ustrezno prehrano in redno telesno dejavnost. Te je potrebno ob nedoseganju ciljnih vrednosti glikemije nadgraditi z uvedbo inzulinskega zdravljenja (1, 2). Zdravljenje s peroralnimi antihiperglikemičnimi zdravili v Sloveniji ni priporočeno (3).

Zdravljenje nosečnostne sladkorne bolezni z inzulinom

V primeru, da po 1–2 tednih upoštevanja nefarmakoloških ukrepov vrednosti glikemije ob samokontroli ostajajo nad ciljnim vrednostmi (ciljne vrednosti glikemije na tešče so <5.3 mmol/l; 1h po obrokih <7.8 mmol/l ter 90–120 min po obrokih <6.7 mmol/l), je potrebna uvedba farmakološkega zdravljenja (1, 2). Temeljno zdravilo je inzulin. Inzulin učinkovito zniža vrednosti glikemije, poleg tega ne prehaja posteljice in zato za plod ni škodljiv. V raziskavah so se izkazali varni za uporabo v času nosečnosti humani inzulinski analogi (npr. inzulin aspart, inzulin lispro ali inzulin detemir), za glargin (U-100 in U-300) imamo manj dokazov o varnosti v času nosečnosti (2). Ameriška agencija za hrano in zdravila (FDA) uvršča humani inzulin, inzulin aspart, inzulin lispro (U-100 in U-200), NPH in inzulin detemir v skupino B tveganja v nosečnosti (nizko tveganje) (4). V skupino C po stopnji tveganja, torej za manj varne, sta se v raziskavah izkazala glulizin in degludek, saj zanju

nimamo dovolj podatkov iz večjih kliničnih raziskav o vplivu v času nosečnosti, zato se njihova uporaba v času nosečnosti odsvetuje (4). (Slika 1)



Slika 1. Varnost uporabe inzulinov v času nosečnosti glede na priporočila Agencije za hrano in zdravila (FDA) (povzeto po: (4)). Kategorija B pomeni zdravila, za katera raziskave na živalih niso dokazale škodljivosti ali pa škodljivosti na živalih niso bile potrjene na kontroliranih raziskavah pri ljudeh. Skupina C pomeni zdravila, za katere ni na voljo raziskav na ljudeh ali živalih, ali pa so raziskave pokazale škodljivost pri živalih.

*hitri aspart se zaradi podobnosti molekule uvršča v isto FDA kategorijo kot aspart; klinične raziskave na ljudeh še potekajo.

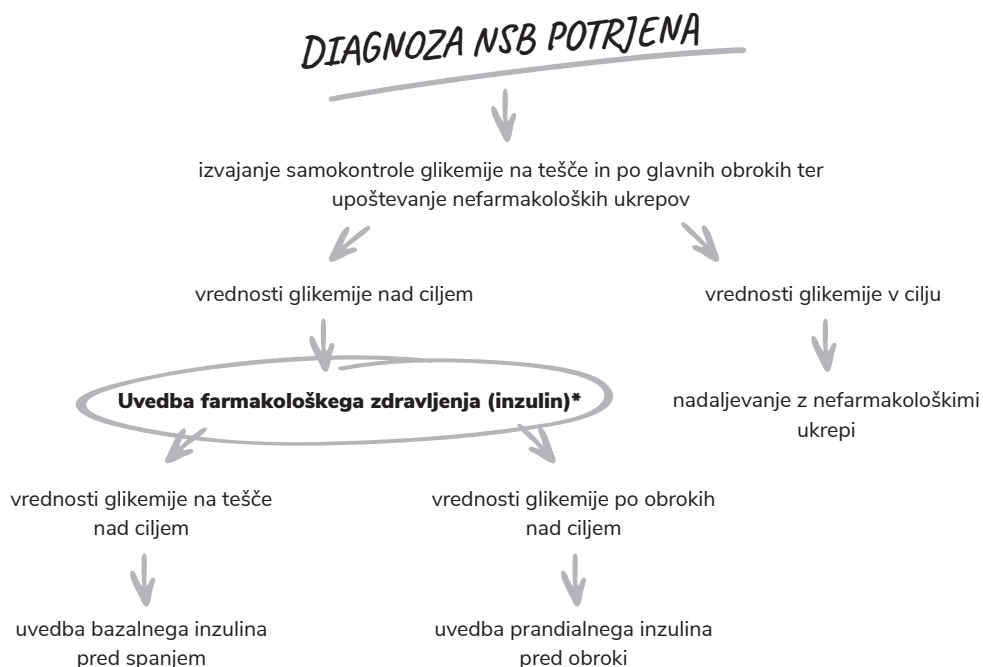
Pri osebah s povišanimi vrednostmi glikemije na tešče se običajno uvede bazalni inzulin (dolgodelujoči inzulin), ki se aplicira pred spanjem. Pod vplivom bazalnega insulina se znižajo predvsem koncentracije glukoze tekom noči in na tešče. Če so povišane koncentracije glukoze po obrokih, se svetuje uvedba prandialnega (bolusnega oziroma kratkodelujočega) insulina pred obroki (Slika 2). Aplikacije kratkodelujočega insulina svetujemo pred obroki, ki vodijo do povišanih koncentracij glukoze, odmerki insulina se prilagajajo glede na vrednosti glikemije. Možna je uvedba kombinacije obeh inzulinov, torej insulinskega zdravljenja po bazalno-bolusni shemi. V tem primeru si oseba aplicira kratkodelujoči inzulin pred glavnimi obroki in bazalni inzulin pred spanjem. V primeru, da so kljub temu vrednosti glikemije nad ciljem, se lahko odločimo še za dodatno aplikacijo bazalnega insulina pred zajtrkom.

Ob uvedbi insulina pričnemo z majhnimi odmerki, ki jih nato v času edukacije in kontrolnih pregledov prilagajamo glede na vrednosti glikemije. Glede na podatke iz literature se ob uvedbi insulina svetuje dnevni odmerek insulina 0.3 E na kg telesne mase, pogosto je potrebno odmerke insulina hitro povečevati in lahko dosežejo tudi celokupni dnevni odmerek 1 E na kg telesne mase (5). Glede uvedbe farmakološkega zdravljenja se odločamo na podlagi koncentracije glukoze in kliničnih znakov hiperglikemije pri plodu (pospešena rast, polihidramniji, debela posteljica). V primeru kliničnih znakov hiperglikemije pri plodu se za dobro kontrolo glikemije svetuje uvedba insulina tudi ob mejno povišanih koncentracijah glukoze. Z uvedbo insulina namreč lahko dosežemo boljši glikemični nadzor in posledično

primerno rast ploda. Dovajanje inzulina s pomočjo inzulinske črpalke se za zdravljenje NSB ne uporablja. Zdravljenje z insulinom s pomočjo inzulinske črpalke je na voljo za osebe s sladkorno boleznijo tipa 1, tudi v času nosečnosti (več v poglavju Novejše tehnologije in nosečnostna sladkorna bolezen).

Aplikacije inzulina se izvajajo z vbodom v podkožje s pomočjo inzulinskih peresnikov, na katerega se namesti igla za vboj. Kratkodelujoči (prandialni) inzulin se aplicira 10-15 min pred zaužitjem obroka v podkožje na trebuhu. Bazalni (dolgodelujoči) inzulin se aplicira v podkožje stegna pred spanjem, aplikacije niso vezane na obroke hrane. Mesta aplikacije inzulina na trebuhu in stegnu je potrebno vsakodnevno menjati, saj se na ta način omogoči čim boljša absorpcija in delovanje inzulina. Igle za aplikacijo inzulina so kratke (4–5 mm) in tanke, zato so aplikacije praktično neboleče.

Pri kliničnem delu pogosto eno glavnih ovir za uvedbo inzulina predstavlja strah nosečnice pred insulinom, zbadanjem in iglami ter tveganjem za hipoglikemije. Blage hipoglikemije se v nosečnosti pojavljajo pogosto, hude redko. Ob uvedbi inzulina je potrebna edukacija nosečnice, katere se lahko udeležijo tudi njeni svojci. Pomembno je, da nosečnici razložimo, da inzulin ni škodljiv za plod. Poleg tega so igle za aplikacijo inzulina kratke in tanke in zato ni nevarnosti, da bi z njimi poškodovale maternico ali plod.



Slika 2. Algoritem za uvedbo inzulina v zdravljenju NSB.

*predpis peroralnih antihiperglikemičnih zdravil se odsvetuje

Zdravljenje nosečnostne sladkorne bolezni s peroralnimi antihiperglikemičnimi zdravili

V nosečnosti je bila preizkušena uporaba glibenklamida in metformina. Ostala peroralna antihiperglikemična zdravila in neinzulinska injekcijska zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni imajo premalo dokazov, da bi bila varna za zdravljenje v času nosečnosti, zato se njihova uporaba odsvetuje, saj tveganje za plod ni znano (2). Sulfonilsečnine in metformin prehajajo posteljico (3); iz raziskav nimamo dovolj podatkov o njihovem dolgoročnem vplivu na plod (1).

Če zdravljenje z inzulinom ni možno, lahko izjemoma predpišemo metformin oziroma glibenklamid, ob tem pa se moramo zavedati slabših rezultatov v primerjavi z inzulinom glede neonatalnih izidov oziroma dolgoročnega vpliva na potomce, kar je podrobneje opisano v spodnjem besedilu. Zdravljenje s peroralnimi antihiperglikemičnimi zdravili v Sloveniji ni priporočljivo (3). Glede na večino svetovnih priporočil se v zdravljenju NSB svetuje uvedba inzulina (2).

Metformin

Metformin zavira nastajanje glukoze v jetrih, kar posledično vpliva na znižanje koncentracije glukoze v krvi na tešče ter znižanje glikiranega hemoglobina (HbA1c). Metformin prehaja posteljico, zato lahko v krvi posteljice doseže podobne koncentracije kot v maternalni krvi, vpliv na plod še ni dokončni raziskan. Poleg tega ni znan dolgoročni vpliv na plod po rojstvu. Nekateri raziskave so pokazale, da so imeli otroci, ki so bili *in utero* izpostavljeni metforminu, v otroštvu večjo količino podkožnega maščevja, imeli so višjo telesno maso in večji obseg pasu (1, 2). Metformin je povzročil manjši porast telesne mase pri nosečnici v primerjavi z inzulinom, tveganje za hipoglikemije je bilo manjše. Kljub uvedbi metformina je bila za doseganje optimalne glikemične urejenosti pogosto potrebna tudi uvedba inzulina (4). V primeru, da se metformin uporablja v zdravljenju sindroma policističnih jajčnikov ali za spodbujanje ovulacije, se svetuje njegova ukinitve do konca prvega trimesečja nosečnosti (1).

Sulfonilsečnine

Sulfonilsečnine delujejo preko spodbujanja trebušne slinavke k večjemu izločanju inzulina. V dosedanjih raziskavah je imel glibenklamid primerljiv vpliv na urejenost glikemije kot inzulin, pojavnost zapletov med nosečnostjo (makrosomija, višja porodna masa, hipoglikemije, ipd.) je bila ob zdravljenju z glibenklamidom pogostejša. Problem je, da glibenklamid prehaja posteljico in je njegova koncentracija v fetalni krvi zelo variabilna, kar ima lahko direktni negativni učinek na razvoj ploda (1, 2). Koncentracije glibenklamida v krvi posteljice dosežejo 50–70 % tistih v maternalni krvi. Poleg tega niso na voljo podatki o dolgoročnem vplivu glibenklamida na potomce (1).

Zaključek

Dobro urejena glikemija v nosečnosti zmanjša tveganje za zaplete med nosečnostjo in med porodom. Nefarmakološki ukrepi so temeljni način zdravljenja NSB. Ko po 1–2 tednih upoštevanja nefarmakoloških ukrepov ne dosežemo ciljnih glikemij, je potrebna uvedba farmakološkega zdravljenja. Zdravilo izbora je inzulin, kjer se lahko odločimo za uvedbo bazalnega inzulina, prandialnega inzulina pred glavnimi obroki ali njune kombinacije (uvedba inzulina po bazalno-bolusni shemi). Predpis peroralnih antihiperglikemičnih zdravil za zdravljenje NSB se v Sloveniji odsvetuje, saj prehajajo posteljico in njihov dolgoročni vpliv na plod ni znan.

Ključna sporočila:

1. Če po 1–2 tednih upoštevanja nefarmakoloških ukrepov v času nosečnosti ne dosežemo ciljne urejenosti glikemije, je potrebna uvedba inzulina.
2. Pri uvedbi inzulina se odločamo za uvedbo bazalnega inzulina (ob povišanih koncentracijah glukoze na tešče), prandialnega inzulina (ob povišanih koncentracijah glukoze po obrokih), ali njune kombinacije.
3. Zdravljenje NSB s peroralnimi antihiperglikemičnimi zdravili se v Sloveniji odsvetuje, saj prehajajo posteljico, njihov dolgoročni vpliv na plod še ni dokončno raziskan. Ob zdravljenju z glibenklamidom je večja možnost pojava zapletov med nosečnostjo (makrosomija, višja porodna masa, hipoglikemije, ipd), ima lahko tudi direktni negativni učinek na razvoj ploda.

Reference

1. American Diabetes A. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S200–S10.
2. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):47.
3. Zaletel J, Ravnik Oblak M. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2. Nonparel doo. 2016.
4. Dickens LT, Thomas CC. Updates in Gestational Diabetes Prevalence, Treatment, and Health Policy. *Curr Diab Rep*. 2019;19(6):33.
5. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert C, Feig DS, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T, et al. Diabetes and Pregnancy. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S255–S82.

Novejše tehnologije za zdravljenje sladkorne bolezni in nosečnostna sladkorna bolezen

|

DRAŽENKA PONGRAC BARLOVIČ

POVZETEK

Zdravljenje sladkorne bolezni se ne sestoji le iz rednega jemanja predpisanega zdravila. Posebno je v tem, da dejavniki kot so hrana, gibanje, stres, zdravila, zelo vplivajo na nihanje koncentracije glukoze v krvi in da je uspešno zdravljenje sladkorne bolezni večkrat možno šele ob dobrem razumevanju teh vplivov, rednem spremljanju koncentracije glukoze v krvi in v ustreznih ukrepih v smeri normalizacije koncentracije glukoze v krvi. Zatorej torej dobro samooskrbo oziroma samovodenje. Pri tem so nosečnicam s sladkorno boleznijo v pomoč tudi tehnični pripomočki. Od pripomočkov pri nosečnosti sladkorni bolezni (NSB) najpogosteje uporabljamo glukometre, s katerimi ženske določajo koncentracijo glukoze iz kapilarne krvi na tešče in v času po obrokih. V zadnjem času so vse bolj razširjeni tudi senzorji za podkožno merjenje koncentracije glukoze, katerih uporaba in koristi so trenutno raziskane predvsem v primeru sladkorne bolezni tipa 1, le malo pa pri NSB ali drugih vrstah sladkorne bolezni v nosečnosti. Pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 1 uporabljamo tudi inzulinške črpalke. Najnaprednejši sistem inzulinške črpalke, ki ga že uporabljamo tudi v Sloveniji, je inzulinska črpalka, ki dovaja inzulin v podkožje po sistemu »zaprte zanke.«

Ključne besede: senzorji za neprekinjeno merjenje koncentracije glukoze v medceličnini, senzorji za občasno odčitavanje koncentracije glukoze v medceličnini, inzulinska črpalka, zaprta zanka

Uvod

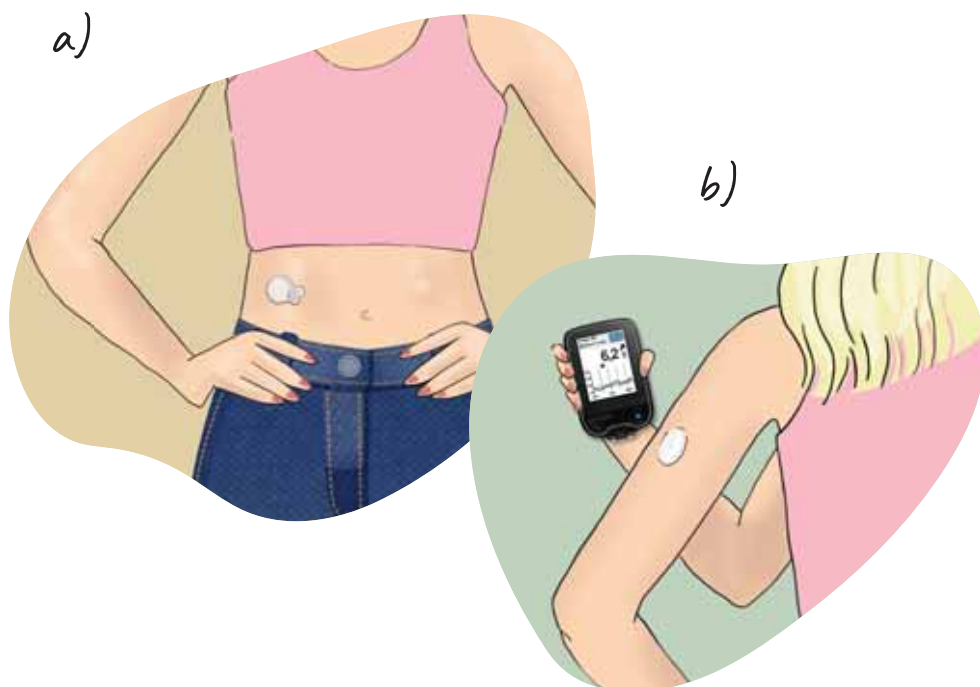
Napredku pri inzulinskem zdravljenju sledi tudi napredek v razvoju tehničnih pripomočkov, ki olajšajo vodenje sladkorne bolezni. Vsak pripomoček ni primeren za vsakogar. V določenih primerih pripomočki lahko predstavljajo nepotrebno breme in še otežijo dobro sodelovanje nosečnice pri zdravljenju. Večina tehničnih pripomočkov olajša zdravljenje predvsem ženskam s sladkorno boleznijo tipa 1, v zadnjem času pa si nekateri pripomočki utirajo pot tudi pri zdravljenju nosečnostne sladkorne bolezni (NSB).

Senzorji

Koncentracijo glukoze v krvi lahko merimo z določitvijo koncentracije glukoze iz kaplje kapilarne krvi iz prsta s pomočjo priročnega glukometra. Na voljo pa imamo tudi novejši

sistem, to je kontinuirano spremljanje koncentracije glukoze v medceličnini podkožja s senzorji (Slika 1). Senzorje delimo na dva tipa:

- Sisteme za neprekinjeno merjenje koncentracije glukoze v medceličnini (RT-CGM - angl. *real-time continuous glucose monitoring*).
- Sisteme za občasno odčitavanje glukoze v medceličnini (IS-CGM – angl. *intermittent system for continuous glucose monitoring* ali *flash glucose monitoring*).



Slika 1. Senzorji za merjenje koncentracije glukoze v podkožju. a) Sistem za neprekinjeno merjenje glukoze v medceličnini (RT-CGM) in b) sistem za občasno odčitavanje glukoze v medceličnini (IS-CGM)

Oboji se glede na mednarodne smernice priporočajo kot dodatek in ne kot nadomestek za merjenje koncentracije glukoze iz kapilarni krvi (1). Senzorji so v obliki majhnih nalepk, ki jih pritrdimo s pomočjo prožilne naprave na kožo nadlahti, trebuha, boka. V podkožje sega drobna kanila, ki vsakih pet minut izmeri koncentracijo glukoze v intersticijski tekočini. Kadar se koncentracija glukoze v krvi hitro viša ali niža, je koncentracija glukoze, izmerjena s

pomočjo podkožnega senzorja v približno 10-minutni zakasnitvi v primerjavi s koncentracijo glukoze v kapilarni krvi. V primeru RT-CGM sistemov je na senzor pritrjen majhen oddajnik, ki omogoča, da se podatki o senzorsko izmerjeni koncentraciji glukoze sproti brezžično prenašajo do sprejemnika, ki beleži podatke o koncentraciji glukoze. Kot sprejemnik običajno služi ekran inzulinske črpalke ali aplikacija na mobilnem telefonu. Nekatere senzorje je potrebno umerjati s pomočjo meritev koncentracije glukoze iz kapilarne krvi še 2–3-krat na dan, pri drugih umerjanje ni potrebno. V primeru IS-CGM oddajnika ne potrebujemo. S čitalcem ali mobitelom, ki ga približamo senzorju, odčitamo trenutno meritev koncentracije glukoze v podkožju in še meritve, ki jih je senzor opravljal vsako minuto, zadnjih 8 ur. IS-CGM sistem umerjanja koncentracije glukoze iz kapilarne krvi ne potrebuje. Senzorske meritve glukoze spremljajo podatki o glukoznih trendih, na primer trend nadaljnega naraščanja koncentracije glukoze je nakazan s ↑, lahko tudi ↑↑ in obratno. RT-CGM senzorji omogočajo še nastavitve alarmov ob zaznani visoki ali nizki koncentraciji glukoze.

Senzorje pričvrstimo na kožo s pomočjo lepilnih trakov. Menjujemo jih na teden dni oziroma vsakih 14 dni. Z njimi se lahko kopamo, tuširamo, plavamo do globine 1 metra. Potrebna je pazljivost pri oblačenju, prepogibanju, različnih hišnih opravilih, da ne bi senzorja premaknili iz podkožja, zaradi česar ga je potrebno predčasno zavreči.

S pomočjo senzorjev dobimo mnogo več podatkov o koncentraciji glukoze kot jih dobimo z občasnim merjenjem koncentracije glukoze iz kapilarne krvi. Če si izmerimo koncentracijo glukoze iz kapilarne krvi le v 120. minuti po obroku, ne vemo, kako visoka je bila koncentracija glukoze npr. v 60. minuti po obroku, ne vemo, ali v sedanjem trenutku koncentracija glukoze še narašča ali se že znižuje. Podatek s senzorja nam kaže natančno gibanje koncentracije glukoze v vsakem trenutku - razberemo lahko čas, v katerem je prišlo do porasta koncentracije glukoze in do katere meje. Mimogrede opazimo učinek gibanja na koncentracijo glukoze, vpliv malic, prigrizkov, povečerkov.

Nedavna randomizirana multicentrična raziskava CONCEPTT je pokazala, da uporaba RT-CGM ob merjenju koncentracije glukoze iz kapilarne krvi med nosečnostjo pri sladkorni bolezni tipa 1 blago zniža HbA1c (-0.19 %) brez večjega tveganja za hipoglikemije, ob tem pa zmanjša tveganje za makrosomijo ploda, neonatalno hipoglikemijo in skrajša trajanje hospitalizacije ob porodu v primerjavi le z merjenjem koncentracije glukoze iz kapilarne krvi (2). V veliki kohortni raziskavi se perinatalni izidi niso razlikovali glede na vrsto senzorskega sistema (IS-CGM ali RT-CGM) (3), ob uporabi RT-CGM pa je bilo ugotovljeno, da nosečnice s sladkorno boleznijo tipa 1 preživijo manj časa v hipoglikemičnem območju (3). Mednarodne smernice so tudi opredelile cilje zdravljenja sladkorne bolezni tipa 1 med nosečnostjo, če se koncentracija glukoze spremlja s pomočjo senzorjev (1):

- več kot 70 % časa, preživetega v ciljnem območju (TIR – angl. time in range), to je med 3.5 in 7.8 mmol/l,
- manj kot 4 % časa, preživetega v območju koncentracije glukoze manj kot 3.5 mmol/l (TBR – angl. time below range) in
- manj kot 25 % časa, preživetega v območju nad 7.8 mmol/l (TAR – angl. time above range).

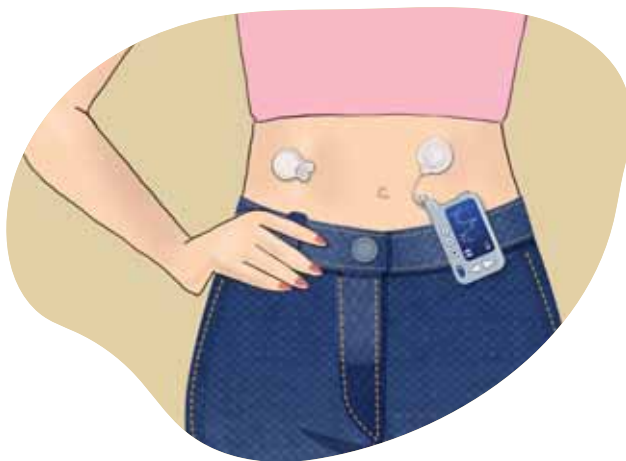
Senzorski sistemi še niso bili preizkušeni v večjih kliničnih randomiziranih raziskavah pri sladkorni bolezni tipa 2 in v primeru NSB. V smernicah zato poudarjajo, da v teh primerih še ni jasno, kakšni so glikemični cilji ob uporabi senzorskega sistema, niti ali uporaba senzorjev izboljša glikemične ali perinatalne izide (1). V Sloveniji lahko predpisujemo RT-CGM senzorske sisteme v breme zavarovalnice nosečnicam s sladkorno boleznijo tipa 1, IS-CGM pa tudi ženskam z NSB ali sladkorno boleznijo tipa 2, če se zdravijo z inzulinom.

Inzulinska črpalka

Inzulinska črpalka je naprava, ki neprekinjeno dovaja inzulin, shranjen v rezervoarju telesa črpalke, po cevki v podkožje, najpogosteje trebuha (Slika 2). V primeru zdravljenja z inzulinskimi peresniki uporabljamo dolgodelujoči inzulin za kritje bazalnih metaboličnih potreb in kratkoddelujoči inzulin za kritje porastov koncentracije glukoze ob obrokih. V primeru zdravljenja z inzulinsko črpalko je v njenem rezervoarju le ena vrsta inzulina, kratkoddelujoči inzulin. Poraste koncentracije glukoze v tem primeru krijemo z inzulinskimi bolusi, podobno kot s peresniki, bazalne potrebe pa s pomočjo številnih majhnih odmerkov inzulina, razporejenih čez 24 ur. Na ta način zdravljenje s črpalko omogoča spreminjanje hitrosti dovajanja inzulina prilagojeno različnim potrebam bazalnega inzulina tekom dneva. To je še posebej koristno pri osebah, ki imajo zelo izražen t.i. »fenomen zore«, kar pomeni nenadno hitro zviševanje koncentracije glukoze v zgodnjih jutranjih urah, ki sledi jutranjemu zviševanju koncentracije kortizola v telesu. S hitrejšim dovajanjem inzulina v zgodnjih jutranjih urah s pomočjo inzulinske črpalke lahko na ta način koncentracijo glukoze kljub temu ohranjamo v ciljnem območju.

Inzulin prehaja iz rezervoarja črpalke preko tanke plastične cevke do kanile, ki jo s pomočjo sprožilne naprave in vodilne naprave postavimo v podkožje, najpogosteje trebuha. V nosečnosti so priljubljena mesta vstavitve setov inzulinske črpalke še podkožje ledij, nad zadnjico, roke. Seti so pritrjeni na podkožje s pomočjo posebnega lepilnega traku. Set in rezervoar z inzulinom se praviloma menja na vsake tri dni. Različne dolžine cevke seta

omogočajo, da črpalko namestimo za pas hlač, v žep, jo položimo na nočno omarico ali pod blazino. Ob prhanju, plavanju lahko črpalko odklopimo od telesa na mestu seta, vendar ne več kot za uro ali dve. Osebe, ki se zdravijo s črpalko, morajo biti nenehno pozorne, da set ostane pričvrščen na podkožje, da se cevka seta ne zamaši, npr. z zračnimi mehurčki, in da je dovajanje insulina nemoteno.



Slika 2. Primer zdravljenja z insulinsko črpalko po sistemu »zaprte zanke«.

Zdravljenje le z insulinsko črpalko pri ženskah s sladkorno boleznijo tipa 1 v raziskavah starejšega datuma ni bilo povezano z boljšimi perinatalnimi izidi, je pa bilo povezano z zadovoljstvom zdravljenja in več svobode pri prehrani (4). V novejših raziskavah se vedno poleg črpalk uporabljajo še senzorski sistemi, zato je težko oceniti, ali poleg uporabe senzorjev tudi uporaba insulinskih črpalk pripomore k boljšemu nadzoru glikemije oziroma k boljšim izidom nosečnosti. Prehod iz zdravljenja z insulinskimi peresniki na zdravljenje z insulinsko črpalko se med samo nosečnostjo odsvetuje, saj so bili v teh primerih izidi zdravljenja slabši, kot so bili pri ženskah, ki so se ves čas nosečnosti zdravile z insulinskimi peresniki (5).

V raziskavi CONCEPTT je bil učinek CGM enak ne glede na način aplikacije insulina (po insulinski črpalki ali z aplikacijo insulina s peresniki) (2). Nekateri novejši sistemi, kjer je kontinuirano merjenje koncentracije glukoze v podkožju s pomočjo naprednih matematičnih računalniških algoritmov združeno z neprekinjenim dovajanjem glukoze v podkožju, tako imenovani »sistem zaprte zanke« (Slika 2), so pri nosečnicah s sladkorno boleznijo tipa 1 omogočili preživetje večjega odstotka časa v ciljnem območju med 3.5 in 7.8 mmol/l (6) ali manjši odstotek časa v hipoglikemičnem območju (7). Rezultate randomizirane raziskave s sistemom zaprte zanke s črpalko Medtronic Minimed 780G, ki ga uporabljamo tudi pri nas, pa še pričakujemo.

Pri zdravljenju s senzorskimi sistemi in inzulinskimi črpalkami je koristno tudi to, da je podatke iz teh pripomočkov možno na enostaven način odčitati in deliti. Uporabnik lahko sam doma s pomočjo programa na osebнем računalniku ali pa pri nekaterih sistemih kar preko aplikacije pametnega telefona odčita spomin črpalke in senzorja. S pomočjo programske opreme se odčitek tudi analizira, shrani preko medmrežja in lahko postane dostopen vsem, ki jim uporabnik zaupa svoje vstopno geslo oziroma soglasje o povezavi. Ta možnost omogoča telemedicinsko obravnavo, kar je še sploh dobrodošlo pri nosečnicah, kjer se potreba po inzulinu nenehno spreminja in so potrebne številne pogoste prilagoditve zdravljenja. S pomočjo dostopa do podatkov na daljavo na ta način nosečnicam prihranimo marsikateri obisk v ambulantni.

Zaključek

Tehnologija lahko pri sladkorne bolezni olajša doseganje glikemičnih ciljev zdravljenja. Za pravilno uporabo je ključna dobra edukacija in dobro sodelovanje z zdravstvenim timom. Obravnavo v nosečnosti velikokrat olajša tudi programska oprema, ki omogoča analizo podatkov iz senzorjev in črpalk in enostaven prenos podatkov, tudi na daljavo.

Ključna sporočila:

1. Novejši tehnični pripomočki za spremljanje koncentracije glukoze v podkožju in za dovajanje inzulina so dokazano koristni za nosečnice s sladkorno boleznijo tipa 1.
2. Predvsem senzorski sistemi za kontinuirano merjenje koncentracije glukoze v podkožju in »inzulinske črpalke po sistemu zaprte zanke« pripomorejo k boljšim izidom nosečnosti pri sladkorni bolezni tipa 1.
3. Za odločanje o uporabi določenega sistema se prilagodimo osebnim značilnostim nosečnice, saj je lahko nekaterim nosečnicam naprednejši tehnični pripomoček v dodatno breme.

Reference

1. Association AD. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. Diabetes Care. 2021;44(Supplement 1):S200–S10.
2. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017;390(10110):2347–59.
3. Kristensen K, Ögge LE, Sengpiel V, Kjölhede K, Dotevall A, Elfvin A, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: an observational cohort study of 186 pregnancies. *Diabetologia*. 2019;62(7):1143–53.
4. Lawton J, Kirkham J, Rankin D, White DA, Elliott J, Jaap A, et al. Who gains clinical benefit from using insulin pump therapy? A qualitative study of the perceptions and views of health professionals involved in the Relative Effectiveness of Pumps over MDI and Structured Education (REPOSE) trial. *Diabet Med*. 2016;33(2):243–51.
5. Feig DS, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T, Keely E, et al. Diabetes and Pregnancy. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S255–s82.
6. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, Temple RC, Rayman G, Stanley KP, et al. Closed-Loop Insulin Delivery during Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(7):644–54.
7. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, O'Neil LK, Rayman G, Scott EM, et al. Day-and-Night Closed-Loop Insulin Delivery in a Broad Population of Pregnant Women With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Crossover Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(7):1391–9.

Nosečnica z nosečnostno sladkorno boleznijo v Sloveniji ter kdaj in kako naj rodi

LILI STEBLOVNIK





POVZETEK

Od uvedbe IADPSG (The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) kriterijev za diagnostiko nosečnostne sladkorne bolezni (NSB) je po svetu, pa tudi v Sloveniji porasla incidenca NSB. V letu 2020 je imelo v času poroda v Sloveniji 18.5 % nosečnic diagnosticirano NSB. Slovenske ženske z NSB so v večjem deležu starejše in imajo kronične ter nosečnostne bolezni. Pogostejše rodijo s carskim rezom, kot ženske brez NSB. Polovica (nosečnice brez NSB v 25 %) ima previsok indeks telesne mase, so prekomerno prehranjene in debele. Ob tem je znano, da imajo ženske z NSB kot posledico neurejenih glikemij višje tveganje za zaplete pri porodu. Najpogostejše zaplete povzroča pospešena rast ploda z makrosomijo. Ženska z NSB je najbolj ogrožena za zastoj ramen ploda ob porodu, poporodno krvavitev, poškodbe, carski rez, novorojenček pa za poškodbe, metabolične zaplete in druge zdravstvene težave. Ob postavitvi diagnoze NSB se pogovorimo o pomembnosti doseganja ciljnih glikemij in načrtovanju poroda.

Ključne besede: porod, porodni zapleti, zastoj ramen, carski rez, prezgodnji porod

Uvod

Incidenca nosečnostne sladkorne bolezni (NSB) v Sloveniji je v zadnjih letih pričakovano porasla, leta 2020 je imelo diagnozo 18.5 % vseh porodnic (Perinatalni informacijski sistem RS, PIS RS). Uvedli smo namreč univerzalno presejanje vseh nosečnic za NSB po kriterijih IADPSG (The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) za diagnostiko NSB (1). Ženske z NSB imajo kot posledica neurejenih glikemij višje tveganje za zaplete pri porodu (2-5). Najpogostejše zaplete povzroča pospešena rast ploda. Po Pedersenovi hipotezi hiperglikemija pri nosečnici povzroči povečan transport glukoze v krvni obtok ploda in s tem plodovo hiperinzulinemijo (6). Pospešena je rast tkiv, občutljivih na inzulin (maščobno tkivo, posebej okrog ramen, prsnega koša, trebuha) in s tem večja telesna masa ploda, kar vodi v makrosomijo. Poleg višje telesne mase, zaplete pri porodu povzroči tudi nesorazmerje obsega glave in trebuščka ploda. Pri biometriji ploda, merjeni z ultrazvočno preiskavo, že po 26. tednu nosečnosti ugotavljamo pojav predčasnega nesorazmernega povečanja obsega trebuščka ploda. Pri porodu je tako povečano tveganje za zastoj ramen ploda, poškodbo brahialnega pleteža, obporodno smrt novorojenčka, porodne poškodbe porodnice in carski rez (7-10). Zmanjšanje zapletov pri porodu je pomemben motiv za urejenost glikemije v nosečnosti. Pri dobro urejeni NSB, brez pospešene rasti ploda, ob porodu posebnosti ne pričakujemo.

Ženske z NSB v Sloveniji med leti 2013 in 2020

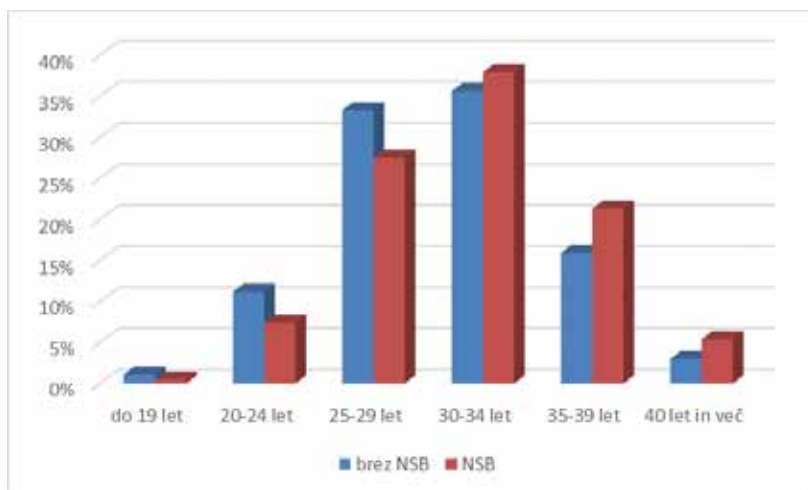
Pregledali smo podatke PIS RS, v katerem podatke o porodnicah in novorojenčkih v Sloveniji zbiramo od leta 1986. Leta 1993 je PIS RS postal zdravstveni register rojstev in porodov v državi, vanj je vključenih vseh 14 porodnišnic v Sloveniji, podatke pa sporočajo tudi babice z licenco za porod izven porodnišnice. Skrbnik je Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ).

V obdobju od 2013 do 2020 je v Sloveniji rodilo 157371 nosečnic. Diagnozo NSB je imelo 20831 (13.2 %) nosečnic. Incidenca je z leti naraščala, leta 2020 je imelo NSB 18.5 % nosečnic. V tem času smo jih 2949 (14.2 % od vseh z diagnozo NSB) zdravili z inzulinom. Zaradi relativno visoke incidence NSB v nosečnosti z velikim deležem nosečnic z blago obliko NSB, so razlike v pojavnosti spremljajočih bolezni in zapletov v primerjavi z nosečnicami brez diagnoze NSB, majhne. Kljub temu imajo ženske z NSB pogostejše kronično arterijsko hipertenzijo, bolezni ščitnice, nosečnostno holestazo in v nosečnosti razvijejo preeklampsijo (Tabela 1). Večkrat so rodile prezgodaj in imele oploditev z biomedicinsko pomočjo. Ženske z NSB so pogostejše rodile s carskim rezom (24.4 % v 20.2 %), ta je bil načrtovan v višjem deležu (11.5 %) kot pri nosečnicah brez NSB (9.1 %).

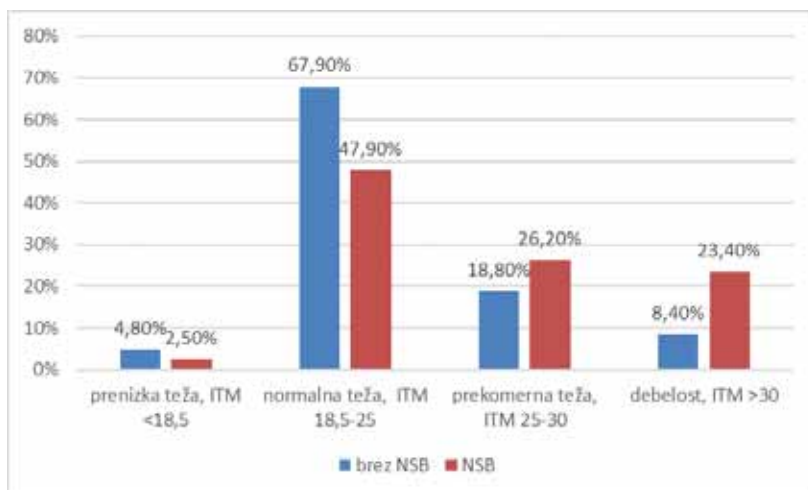
Tabela 1. Primerjava deležev nekaterih bolezni pri nosečnicah z NSB med leti 2012 in 2020 v Sloveniji. Vir: PIS RS.

	NSB (%)	Brez NSB (%)
Bolezni ščitnice	4.8	4
Kronična arterijska hipertenzija	1.4	0.7
Preeklampsija	2	1.6
Nosečnostna holestaza	0.7	0.5
Polihidramnij	1.2	0.7
Zanositev z biomedicinsko pomočjo	5.4	4.2
Predhodni carski rez	9.6	7.2
Prezgodnji porod	7.4	6.8
Carski rez, načrtovani in nujni skupaj	24.4	20.2
Načrtovani carski rez	11.5	9.1

Starejšo starostno strukturo žensk z NSB v primerjavi s tistimi brez NSB prikazuje Slika 1. Starost nosečnice je dejavnik tveganja za razvoj NSB. Pomemben dejavnik tveganja je prekomerna telesna masa. Kar 10334 (49,6 %) žensk z NSB v Sloveniji je imelo v tem obdobju previsok indeks telesne mase (ITM), bodisi prekomerno telesno maso, bodisi debelost ($\text{ITM} > 25\text{kg/m}^2$) (Slika 2).



Slika 1. Starostna razporeditev porodnic z NSB in brez NSB v Sloveniji v obdobju 2013-2020. Vir: PIS RS.



Slika 2. Ženske z NSB in brez NSB glede na indeks telesne mase (ITM) v kg/m^2 med leti 2013 in 2020 v Sloveniji. Vir: PIS RS.

Porod pri nosečnosti sladkorni bolezni

Ob porodu pri dobro urejeni NSB, brez pospešene rasti ploda, ne pričakujemo posebnosti.

Zastoj ramen ploda med porodom

O zastoju ramen ploda govorimo, ko pri spontanem porodu pride do zastoja po rojstvu glave ploda. Rojstvo ramen ploda je brez posebnih manevrov onemogočeno, ker se sprednja ramica ploda zatakne za simfizo porodnice (redkeje zadnja ramica za promontorij). Zastoj ramen je urgentno porodniško stanje, povezano s poškodbami porodnice in novorojenčka. Incidenca zastoja ramen je tako v Sloveniji kot po svetu nizka (med 1.9 in 3.3 %), vendar povezana z visoko obolevnostjo in umrljivostjo novorojenčkov. Najpogostejši zaplet je poškodba brahialnega pleteža pri novorojenčku, zaplete lahko do 16 % teh porodov. Zlom ključnice in nadlaktnice sta milejši poškodbi, v hujših primerih pa lahko pride do hipoksije novorojenčka z nevrološkimi posledicami ali celo smrtjo (11-13). Porodnice imajo ob porodu z zastojem ramen, ne glede na pravilno izvedene postopke reševanja, pogosteje poporodno krvavitev (v 11 %) in porodno poškodbo presredka 3 in 4 stopnje (3.8 %) (14).

Pri nosečnicah s sladkorno boleznijo je tveganje za zastoj ramen ob porodu povišano, zaradi pospešene rasti ploda. Hiperglikemija povzroči nesorazmerno pospešeno rast ploda – razmerje obsega glave ploda in obsega trebuščka je v prid obsega trebuščka. Normalen obseg glave ploda bo omogočil pravilno rotacijo v porodnem kanalu in rojstvo, vstavljanje in rotacija trupa pa sta otežena. Še bolj izrazito je to pri makrosomnem plodu (15-17). Znano je, da ima makrosomen novorojenček matere s sladkorno boleznijo več telesne maščobe, debelejšo kožno gubo in manjše razmerje obsega glave in trebuščka kot makrosomen novorojenček zdrave nosečnice, ki je konstitucijsko velik (18). Tako bo makrosomija ploda pri nosečnici brez sladkorne bolezni med porodom vodila v nesorazmerje med velikostjo glave in porodnim kanalom (kefalo pelvini disproporc) in posledično porod s carskim rezom. Pri makrosomiji ob sladkorni bolezni in nesorazmerju med obsegoma glave in trebuščka pri plodu pa v zastoj ramen s posledičnimi zapleti, visoko morbiditeto in mortaliteto novorojenčka ter morbiditeto porodnice. Zastoj ramen ploda je eden glavnih zapletov, ki se mu z urejanjem glikemije v nosečnosti in načrtovanjem časa in načina poroda skušamo izogniti (19).

Zastoj ramen ploda se ne pojavlja samo pri makrosomiji ploda. V 48 % makrosomija ni prisotna (7). Na potek poroda poleg velikosti ploda, razmerja med obsegom glave in trebuščka ploda, vpliva tudi pariteta nosečnice in velikost ter oblika porodne poti. Načrtovanje poroda pri pospešeni rasti ploda in makrosomiji je zato še vedno izziv. Nekateri avtorji priporočajo načrtovani carski rez pri ocenjeni masi več kot 4000 g pri ženskah z

NSB, nekateri pri ocenjeni masi več kot 4500 g, zaradi pričakovane napake pri ultrazvočni meritvi (20-22). V takem primeru je potrebno narediti 443 carskih rezov, da preprečimo eno poškodbo brahialnega pleteža. Langer s soavtorji je izračunal, da s carskim rezom pri ocenjeni masi ploda več kot 4250 g med porodom, preprečimo 76 % zastojev ramen in zvišamo incidenco carskega reza za samo 0.26 %. Če vzamemo za mejo 4500 g je carskih rezov sicer manj, a preprečimo manj kot 40 % zastojev ramen (23).

V Sloveniji velja dobra klinična praksa, da se za načrtovani carski rez pri nosečnici s sladkorno boleznijo odločimo, kadar je ocenjena masa ploda v 38. tednu nosečnosti višja od 4200 g in je ob tem prisotno nesorazmerje med obsegom glave in trebuška ploda. Gre za priporočilo, ki ga bomo individualno prilagodili, če bomo ocenili, da je vaginalni porod vseeno možen in varen, to je pri nosečnici, ki je že brez težav rodila velik plod, pri visoki nosečnici s široko medenico, mnogorodnici. Carski rez bomo načrtovali po 39. tednu nosečnosti.

Carski rez kot zaplet

Ženske z NSB imajo tako v Sloveniji kot v tujini pogostejše načrtovani carski rez kot tiste brez NSB (Tabela 1). Razloge pripisujemo pogostejše prisotnim spremljajočim boleznim in akutnim stanjem, ki so indikacija za dokončanje nosečnosti kot sta preeklampsija in ogrožen plod. Incidenco zvišujejo tudi ponovni carski rezi pri nosečnicah, ki so že rodile s carskim rezom (stanje po carskem rezu). Carski rez je operacija s tveganjem za višjo obolevnost porodnice in novorojenčka (24).

Prezgodnji porod kot zaplet

V primerjavi z zdravimi nosečnicami, imajo ženske z NSB več induciranih prezgodnjih porodov. Razlog za predčasno dokončanje nosečnosti so indikacije povezane z drugimi boleznimi, na primer hipertenzivne bolezni s preeklampsijo in zastoj v rasti ploda. Incidenca teh je pri nosečnicah z NSB višja. Nekateri avtorji navajajo tudi višjo incidenco spontanih prezgodnjih porodov. Kot vzrok opisujejo polihidramniji in nezane vzroke (24).

Kdaj in kako naj nosečnica z nosečnostno sladkorno boleznijo rodi

Pri ženski z NSB, ki je dobro urejena z inzulinom (zdravili) in nima pridruženih bolezni, ki so indikacija za končanje nosečnosti, svetujemo porod po dopolnjenem 39. tednu nosečnosti (do dopolnjenega 40. tedna). Če glikemije niso dobro uravnane ali pri zelo pospešeni

rasti ploda, je indicirana hospitalizacija za prilagoditev zdravljenja z inzulinom. Neurejene glikemije niso indikacija za predčasno sprožitev poroda zaradi višjega tveganja za hipoglikemijo in druge metabolične zaplete ter dihalne stiske pri novorojenčku.

Pri NSB, ki je dobro urejena in nezapletena brez farmakološkega zdravljenja in plod ustrezno raste, lahko na željo nosečnice porod načrtujemo do 40 6/7 (2-4).

Če porod ne prične spontano, ga sprožimo. Odločitev za sprožitev poroda pri ženski z NSB je pretehtana in individualna. Nekateri priporočajo sprožitev že po dopolnjenem 38. tednu nosečnosti zaradi zmanjšanja tveganja za mrtvorojenost ter carski rez (na račun prirasta mase ploda v enem tednu) (2). S spožitvijo poroda po eni strani zmanjšamo tveganje za carski rez zaradi prevelikega ploda in hkrati povečamo tveganje za carski rez, ki jo predstavlja sama sprožitev poroda. Tako utemljenost sprožitve ni bila potrjena v vseh raziskavah (25). S prezgodnjo sprožitvijo (pred dopolnjenim 39. tednom nosečnosti) zaradi nezrelosti plodovih pljuč pri NSB (Glej poglavje Vplivi nosečnostne sladkorne bolezni na plod) tvegamo obolevnost novorojenčka in potrebo po sprejemu na intenzivno enoto (26). Odkar je znana obolevnost novorojenčkov v splošni populaciji (brez NSB) rojenih pred terminom (pozni prezgodnji porod in porod ob zgodnjem terminu) načrtovanje poroda pred dopolnjenim 39. tednom nosečnosti brez indikacije odsvetujemo (27, 28).

Načrtovani carski rez

Pri ženski z NSB in pospešeno rastjo ploda ter ocenjeno maso ploda nad 4200 g izmerjeno v 38. tednu nosečnosti, zaradi zvišanega tveganja za distocijo ramen pri porodu, svetujemo porod z načrtovanim carskim rezom. Carski rez naredimo med dopolnjenim 39. in do 40. tedna nosečnosti.

Kje naj ženska z nosečnostno sladkorno boleznijo rodi

Zaradi zvišanega tveganja za zaplete ob porodu, porod izven porodnišnice pri ženskah z NSB odsvetujemo.

Ženske z NSB brez pospešene rasti ploda, z uravnanimi glikemijami in brez spremljajočih bolezni ali zvišanega tveganja za zaplete ob porodu s pričakovanim zdravim novorojenčkom, lahko rodijo v katerikoli porodnišnici v Sloveniji.

Nosečnice s spremljajočimi kroničnimi ali nosečnostnimi boleznimi, ki zapletajo nosečnost ali porod, debele in ekstremno debele nosečnice, nosečnice z visokim tveganjem za zaplete ob porodu zaradi anamneze, ženske z zapleti NSB ali slabo uravnano NSB bodo že pred terminom napotene v ambulantno za ogroženo nosečnost, tudi na terciarno raven. Takim nosečnicam bomo glede na tveganje za zaplete svetovali porod v enem od obeh terciarnih centrov (Ljubljana, Maribor). Porod v terciarnem centru bomo svetovali vsem nosečnicam, pri katerih smo ugotovili težave pri plodu in pričakujemo zaplete pri novorojenčku. Kot transport in utero bodo za porod v terciarnem centru napotene vse nosečnice z grozečim prezgodnjim porodom pred dopolnjenim 34. tednom nosečnosti.

Urejanje glikemije med porodom

Nosečnice, ki glikemije uravnavajo z inzulinom, med porodom potrebujejo redne kontrole koncentracije glukoze na dve uri. Ciljna koncentracija glukoze med porodom je med 4 in 7 mmol/l. Če je potrebno zdravljenje z inzulinom med porodom, ga dajemo v kontinuirani intravenski infuziji. Zdravljenje z inzulinom takoj po porodu ukinemo.

Ženske z NSB, ki so bile zdravljene nefarmakološko in inzulina v nosečnosti niso potrebovale, rutinske kontrole koncentracije glukoze med porodom ne potrebujejo.

Zaključek

Ob porodu pri dobro urejeni NSB, brez pospešene rasti ploda, ne pričakujemo posebnosti. Ženske z NSB imajo večkrat spremljajoče bolezni in nosečnostne bolezni, z visokim tveganjem za zaplete pri porodu. Zanje po presoji v ambulantni za ogroženo nosečnost priporočamo porod v terciarni porodnišnici. Zapleti ob porodu so pri NSB povezani z nezadostno uravnanimi glikemijami v nosečnosti, najpogostejša je pospešena rast ploda, ki ob makrosomiji lahko vodi v zastoj ramen ploda med porodom z visoko obolevnostjo in umrljivostjo novorojenčkov in poškodbo porodnice. Incidenca carskega reza pri NSB je višja kot pri zdravih porodnicah.

Ključna sporočila:

1. Ob porodu pri dobro urejeni NSB, brez pospešene rasti ploda, ne pričakujemo posebnosti.
2. Porod pri ženski z NSB načrtujemo po dopolnjenem 39. tednu nosečnosti (in pred 40 6/7), morebitno neuravnano glikemijo uredimo pred porodom.
3. Zapleti ob porodu pri NSB so zastoj ramen ploda, poškodba brahialnega pleteža novorojenčka, hipoksija, metabolični zapleti, nevrološka okvara, smrt ploda, poporodna krvavitev porodnice, poškodba porodnice, carski rez.
4. Zmanjšanje zapletov pri porodu je pomemben motiv za urejenost glikemije v nosečnosti.

Reference

1. Metzger BE. 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.
2. Feig DS, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T, Keely E, et al. Diabetes and Pregnancy. *Can J Diabetes*. 2018;42:S255–82. Popravki v *Can J Diabetes*. 2018;42(3):337.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2018;131(2):e49–e64, reaffirmed 2019
4. American Diabetes Association. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S232–S243.
5. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S17–S38.
6. Pedersen J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol*. 1954; 16(4): 330–342.
7. Baskett F, Allen AC. Perinatal implications of shoulder dystocia. *Obstet Gynecol*. 1995; 86(1): 14–17.
8. Walsh JM, Mahony R, Byrne J, Foley M, McAuliffe FM. The association of maternal and fetal glucose homeostasis with fetal adiposity and birthweight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011; 159(2): 338–341.
9. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med*. 2013; 159(2): 123–129.

10. Hod, Moshe. *Textbook of Diabetes and Pregnancy*, 3rd Edition. CRC Press, 20180417.
11. Naeye R. Infants of diabetic mothers: A quantitative, morphologic study. *Pediatrics*. 1965;35(6): 980–988.
12. Langer O, Kagan-Hallet K. Diabetic vs. non-diabetic infants: A quantitative morphological study. In: *Proceedings of the 38th Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation*, San Antonio, TX, 1992.
13. Chengi Y, Chung J, Block-Kurbisch I, Inturrisi M, Caughey AB. Treatment of gestational diabetes mellitus: Glyburide compared to subcutaneous insulin therapy and associated perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Medicine*. 2012;25(4): 379–384.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists. Shoulder Dystocia. ACOG Practice Pattern No. 40. Washington, DC: ACOG; 2002. Greentop guideline 2021 42.
15. Hod, Moshe. American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. Committee Opinion No. 504. *Obstet Gynecol*. 2011;118:751–753.
16. ACOG Practice Bulletin Clinical Management Guidelines. Fetal macrosomia. *Obstet Gynecol*. 2000;96(5).
17. Rouse D, Owen J, Goldenberg R, Cliver SP. The effectiveness and costs of elective cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by ultrasound. *JAMA*. 1996; 276(18): 1480–1486.
18. Spellacy WN, Miller S, Winegar A, Peterson PQ. Macrosomia—Maternal characteristics and infant complications. *Obstet Gynecol*. 1985;66(2): 158–161.
19. Mazouni C, Menard JP, Porcu G, Cohen-Solal E, Heckenroth H, Gamorre M, et al. Maternal morbidity associated with obstetrical maneuvers in shoulder dystocia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;129:15–18.
20. Acker DB, Gregory KD, Sachs BP, Friedman EA. Risk factors for Erb-Duchenne palsy. *Obstet Gynecol*. 1988;71:389–392.
21. Conway DL, Langer O. Elective delivery of infants with macrosomia in diabetic women: Reduced shoulder dystocia versus increased cesarean deliveries. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178: 922–925.
22. Elliott JP, Garite TJ, Freeman RK, McQuown DS, Patel JM. Ultrasonic prediction of fetal macrosomia in diabetic patients. *Obstet Gynecol*. 1982;60(2): 159–162.
23. Langer O, Berkus MD, Huff RW. Shoulder dystocia: Should the fetus weighing >4000g delivered by cesarean section? *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165: 831–837.
24. Sacks DA, Black MH, Li X, Montoro MN, Lawrence JM. Adverse Pregnancy Outcomes Using The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups Criteria: Glycemic Thresholds and Associated Risks. *Obstet Gynecol*. 2015;126(1):67–73.
25. Alberico S, Erenbourg A, Hod M, Yogev Y, Hadar E, Neri F, Ronfani L, Maso G; GINEXMAL Group. Immediate delivery or expectant management in gestational diabetes at term: the GINEXMAL randomised controlled trial. *Randomized trial*. *BJOG*. 2017;124(4):669–677.
26. Melamed N, Ray JG, Geary M, Bedard D, Yang C, Sprague A, Murray-Davis B, Barrett J, Berger H. Induction of labor before 40 weeks is associated with lower rate of cesarean delivery in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(3):364.e1–8.
27. Consortium on Safe Labor, Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA*. 2010;304(4): 419–425.
28. Tita AT, Landon MB, Spong CY, Ali Y, Leveno KJ, Varner MW. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med*. 2009;360(2): 111–120.

Vodenje nosečnosti pri nosečnosti sladkorni bolezni

|

GABRIJELA BRŽAN ŠIMENC
LILI STEBLOVNIK

POVZETEK

Nosečnostna sladkorna bolezen (NSB) je vse pogostejša po vsem svetu. Ker neprepoznana in nezdravljena vodi v zaplete v nosečnosti in ob porodu, je ključno upoštevanje priporočila za univerzalno testiranje vseh nosečnic v okviru prenatalnega zdravstvenega varstva v nosečnosti. Nosečnico z nezapleteno NSB spremlja izbrani ginekolog v sodelovanju z diabetologom. Ob zapletih ali pri nosečnicah s soobstoječimi boleznimi svetujemo napotitev v ambulantno za ogroženo nosečnost oz. po potrebi v terciarni center. Cilj zdravljenja je vzdrževanje ustrezne ravni koncentracije glukoze v krvi. Pospešena rast ploda z makrosomijo ob sladkorni bolezni je resen zaplet, ki zahteva preudarno načrtovanje poroda.

Ključne besede: vodenje nosečnosti, porodni zapleti, ambulantna za ogroženo nosečnost

Uvod

Specialisti ginekologije in porodništva se vse pogostejše srečujemo z nosečnostno sladkorno boleznijo (NSB). Nezdravljena ali neustrezno zdravljena NSB zvišuje tveganje za obolevnost in umrljivost mater in njihovih otrok. Zdravljenje NSB pomembno zniža pojavnost perinatalnih zapletov pri otrocih in materah (1-4).

Nosečnost je »diabetogeno« stanje; precej enotno se pri vseh nosečnicah v zadnjem trimesečju poveča inzulinska rezistenca za 40–50 %, nosečnice pa se razlikujejo predvsem po inzulinski rezistenci pred nosečnostjo – ta je nedvomno povezana z debelostjo, posebno še visceralnega tipa (5, 6). Zato ni odveč pogovor o tem z mlado žensko, ki načrtuje nosečnost in je debela; že pred zanositvijo ji svetujemo zdravo prehrano, več telesne dejavnosti in znižanje telesne mase.

Vloga izbranega ginekologa v prepoznavi NSB je ključna – on namreč napoti vsako nosečnico na preseganje na NSB. Ob ugotovljeni NSB jo napoti k diabetologu.

Vodenje nosečnosti z nezapleteno nosečnostno sladkorno boleznijo

Nosečnost z nezapleteno NSB v sodelovanju z diabetologom vodi izbrani ginekolog. Osnova zdravljenja sta ustrezna prehrana in telesna dejavnost ob rednem spremljanju koncentracije glukoze v krvi, cilj pa vzdrževanje normalne ravni koncentracije glukoze v krvi.

Ob spremljanju ženske z NSB moramo biti še bolj pozorni na pridobivanje telesne mase in posebno pri pretežkih nosečnicah nanjo opozarjati. Prekomerna pridobitev telesne mase med nosečnostjo še dodatno zvišuje tveganja za zaplete in se pogosteje pojavlja pri debelih nosečnicah (7). Tudi izbrani ginekolog naj bo pozoren na ustreznost urejanja koncentracije glukoze v krvi, nosečnico naj povpraša o prehrani, telesni dejavnosti. Tako bomo lahko ob pojavu težav z uravnavanjem glukoze hitreje ukrepali in preprečevali zaplete zaradi slabo urejene glikemije. Nosečnice so zelo motivirane za skrb za zdravje zaradi vpliva na plodov razvoj, tako imamo v času nosečnosti izjemno priložnost vplivanja nanje; nosečnica je bolj dojemljiva za spremembe v življenjskem slogu, zato jo skušajmo v tem opolnomočiti in jo spodbujamo k zdravi prehrani, gibanju ter opustitvi kajenja in drugih zdravju škodljivih razvad. Spomnimo jo, da zgled matere vpliva na zdravje vse družine. Vpliv izbranega ginekologa na nosečnico je velik; svojega izbranega ginekologa nosečnica običajno pozna že dlje časa, mu zaupa in ga v nosečnosti tudi pogosto srečuje ob rednih kontrolah. Zato je zelo pomembno, da ji tudi izbrani ginekolog potrdi, da z urejanjem koncentracije glukoze v krvi skrbi zase in za svoj plod ter s tem tudi preprečuje mnoge zaplete, ki se ob NSB pojavljajo v nosečnosti, ob porodu in pri novorojenčku.

V nosečnosti z NSB opravimo dva dodatna ultrazvočna pregleda z oceno plodove rasti in količine plodovnice: v nosečnosti 30 do 32 tednov ter v nosečnosti 37 do 38 tednov. Vmes rast ploda ocenjujemo kot pri zdravih nosečnicah – z meritvijo razdalje med simfizo in fundusom; ob odstopanju od pričakovanih meritev opravimo dodatno ultrazvočno preiskavo (pri zdravih nosečnostih sicer opravimo le dve ultrazvočni preiskavi; ob prvi v zgodnji nosečnosti potrdimo vitalnost nosečnosti in z meritvijo ploda preverimo ujemanje velikosti s trajanjem amenoreje; drugi ultrazvok opravimo v sredini nosečnosti in je med drugim namenjen morfološkemu pregledu in biometriji ploda). Če ugotovimo pospešeno plodovo rast ali večjo količino plodovnice (polihidramniji), jo napotimo na sekundarno ali terciarno raven. Na terciarno raven jo napotimo tudi v primeru drugih diagnoz, ki zapletajo nosečnost ali porod.

Ženska z nezapleteno NSB, brez drugih dejavnikov tveganja za zaplete, bolniškega staleža ne potrebuje. Pri ženskah z visokim tveganjem za poslabšanje bolezni ali z drugimi dejavniki tveganja za zaplete, pri kateri je bolniški stalež utemeljen, je pomembna možnost izvajanja nefarmakoloških ukrepov (pomembnost aerobne vadbe za zdravljenje NSB) med trajanjem staleža.

Žensko z NSB, ki svojo bolezen ustrezno nadzoruje in nima ugotovljenih zapletov nosečnosti, izbrani ginekolog po dopolnjenem 39. tednu nosečnosti napoti v porodnišnico za dogovor o porodu. Porod pri sicer zdravih nosečnicah z NSB z dobro nadzorovano boleznijo in brez zapletov sprožimo med dopolnjenim 39. tednom nosečnosti in pričakovanim dnevom poroda (PDP) (glej poglavje Nosečnica z nosečnostno sladkorno boleznijo v Sloveniji ter kdaj in kako naj rodi).

Kdaj napotiti žensko z nosečnostno sladkorno boleznijo na sekundarno/terciarno raven?

Izbrani ginekolog žensko z NSB napoti v sekundarno ali terciarno ustanovo (ambulanto za ogroženo nosečnost), kadar:

- ima nosečnica spremljajoče kronične bolezni, ki zapletajo nosečnost ali porod,
- ima nosečnica druge spremljajoče nosečnostne bolezni,
- gre za debelo nosečnico,
- glede na anamnezo obstaja veliko tveganje za zaplete,
- ugotovi zaplet NSB (pospešena rast ploda, polihidramniji),
- je NSB slabo urejena.

Pri vseh navedenih stanjih obstaja večje tveganje za zaplete v nosečnosti in ob porodu.

Vodenje nosečnosti z NSB pri slabše sodelujoči, ogroženi, kronično bolni nosečnici ali nosečnici z ogroženim plodom

V ambulanti za ogroženo nosečnost ob pregledu ocenimo stanje nosečnice in ploda, opravimo ultrazvočno preiskavo nosečnosti, laboratorijske in po potrebi druge preiskave. Po presoji v obravnavo vključimo specialiste drugih medicinskih specialnosti. Glede na izsledke vseh preiskav in glede na dodatna mnenja drugih specialistov naredimo načrt spremljanja in zdravljenja. Glede na ocenjeno tveganje načrtujemo pogostost kontrolnih pregledov na terciarni ravni ter rednih pregledov pri izbranem ginekologu. Pomembno je, da so informacije, ki jih nosečnica prejme pri izbranem ginekologu, diabetologu in ginekologu na terciarni ravni usklajene z namenom optimalnega spremljanja in spodbujanja nosečnice, brez nepotrebnega podvajanja pregledov.

Odločitev o času in načinu poroda

(Glej tudi poglavje Nosečnica z nosečnostno sladkorno boleznijo v Sloveniji ter kdaj in kako naj rodi)

Odločitev o primernem času in morebitni sprožitvi poroda pri NSB je zahtevna, v razmislek je potrebno vključiti mnogo dejavnikov. S prezgodnjim porodom tvegamo zaplete pri novorojenčku zaradi nezrelosti (med drugim zaradi višje pojavnosti sindroma respiratornega distresa (RDS) pri novorojenčkih mater s sladkorno boleznijo zaradi zaviralnega učinka fetalne hiperinzulinemije ob hiperglikemiji nosečnice na tvorbo surfaktanta), z odlašanjem poroda pa se poviša tveganje za zaplete zaradi pospešene rasti ploda in makrosomije (carski rez, hipoksija med porodom, obporodne poškodbe matere in ploda) (8-10).

Do danes je malo podatkov randomiziranih raziskav o primernem načinu poroda pri ženskah z NSB (11). Pri dobro urejeni in nezapleteni NSB je rast ploda normalna. Z doslej največjo randomizirano raziskavo primerjave sprožitve poroda z ekspektativnim pristopom so pokazali, da je sprožitev poroda po dopolnjenem 38. tednu nosečnosti pri nezapleteni NSB varna (Ginexmal raziskava) (12). S sprožitvijo poroda prezgodaj tvegamo dolgotrajen porod, višja je tudi incidenca carskega reza ter zapletov nezrelosti (RDS) pri novorojenčku, zato je v Sloveniji dogovor, da porod pri NSB sprožimo po 39. tednu nosečnosti. Zaradi višjega tveganja za poškodbe porodnice in novorojenčka ob porodu ter naraščanja tveganja za hipoksijo, porod sprožimo pred 41. dopolnjenim tednom. Pri NSB s komplikacijami je presoja o sprožitvi poroda individualna glede na indikacijo.

Pogostejši zaplet NSB je pospešena plodova rast in makrosomija ploda (4, 13, 14). Pospešeno rast ploda navadno ugotavljamo po 26.-28. tednu nosečnosti. Nosečnico dodatno spodbudimo k skrbi za normalne koncentracije glukoze v krvi, ta je nujna vse do poroda (13). Glede sprožanja poroda se odločamo individualno, zaželeno je, da porod sprožimo po dopolnjenem 39. tednu nosečnosti (15).

Pri makrosomiji ploda (ultrazvočno ocenjena masa ploda >4250 g, ocena plodove mase nad 90. centilo za gestacijsko starost) je tveganje za zastoj ramen pri porodu povečano (14-16). Pri nosečnostih brez sladkorne bolezni in makrosomijo ploda ni dokazane koristi aktivnega pristopa v smislu sprožitve poroda (14), hkrati avtorji opisujejo več carskih rezov po indukciji porodov v teh primerih. Če ocena plodove mase presega 4500 g, pa je svetovan porod z načrtovanim carskim rezom v izogib obporodnim zapletom, saj tveganje za zastoj ramen pri porodu nad to porodno maso strmo narašča (14-16).

Če je plod makrosomen pri NSB, je tveganje za zastoj ramen še znatno višje – opisujejo kar za 3.6-krat večje tveganje za zastoj ramen pri plodovih mater s sladkorno boleznijo s porodno maso 4000 g ali več (16,17). Makrosomni plodovi mater s sladkorno boleznijo imajo več maščevja, so disproporcionalno makrosomni - razporeditev maščevja je drugačna, predvsem je maščevja več v trebušni votlini in podkožju trebuha, ter okrog plodovih lopatic – taka plodova konstitucija pa povečuje tveganje za zastoj ramen pri porodu (13,18).

Odločitev za načrtovani carski rez zaradi možnosti napake pri ultrazvočni oceni mase ploda sprejmemo tudi na podlagi razmerja obsegov glave in trebuha ploda ter konstitucije nosečnice (15). Zato načeloma svetujemo porod s carskim rezom po dopolnjenem 39. tednu nosečnosti ženski z NSB, pri kateri je ocenjena masa ploda več kot 4200 g v 38. tednu nosečnosti in razmerje obsegov trebuha in glave ploda v prid obsegu trebuha (15).

Makrosomen plod je treba pogosteje spremljati, o pogostosti kontrol se odločamo individualno ob upoštevanju več dejavnikov; v splošnem ob makrosomiji ploda svetujemo vsaj tedenske kontrole od 35. tedna nosečnosti dalje. Nosečnica naj spremlja plodove gibe (19) in naj ob zmanjšanem čutenju gibov pride na kontrolo. Ob pospešeni rasti in neurejenih glikemijah nosečnico tudi hospitaliziramo.

Zaključek

Vodenje nosečnosti z NSB pretežno opravlja izbrani ginekolog v sodelovanju z diabetologom. Vloga izbranega ginekologa je ključna tako v prepoznavi NSB kot tudi pri spodbudi nosečnice k izvajanju nefarmakoloških ukrepov (dieta, redna zmerna telesna aktivnost) ter upoštevanju nasvetov in navodil, ki ji zagotavljajo dober nadzor koncentracije glukoze v krvi in s tem skrbijo za dober izid nosečnosti. Kadar gre za zahtevnejše primere ali pojav zapletov, je smotrna napotitev v ambulantno za ogroženo nosečnost oz. po potrebi na terciarno raven.

Ključna sporočila:

1. Nezapleteno nosečnost z NSB spremlja izbrani ginekolog.
2. Cilj zdravljenja NSB je vzdrževanje ustrezne ravni koncentracije glukoze v krvi.
3. Omejitev pridobivanja telesne mase pri pretežki ali debeli nosečnici z NSB je ob normoglikemiji ključna za preprečevanje zapletov v nosečnosti in ob porodu.
4. Ob zapletih ali pri nosečnicah z drugimi boleznimi poleg NSB svetujemo napotitev v ambulantno za ogroženo nosečnost oz. po potrebi v terciarni center.
5. Makrosomija ploda ob sladkorni bolezni je resen zaplet v nosečnosti, ki zahteva preudarjeno načrtovanje poroda.

Reference

1. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2477–86.
2. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1339–48.
3. Beucher G, Viaris de Lesegno B, Dreyfus M: Maternal outcome of gestational diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism*. 2010; 36: 522–37.
4. Mitanchez D, Zydorczyk C, Siddeek B, Boubred F, Benahmed M, Simeoni U. The offspring of the diabetic mother--short- and long-term implications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(2):256–69.
5. Retnakaran R, Hanley A, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. C-reactive protein and gestational diabetes: The central role of maternal obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3507–12.
6. Catalano P. Editorial: Obesity and pregnancy—The propagation of a viscous cycle? *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(8): 3505–6.
7. Most O, Langer O. Gestational diabetes: maternal weight gain in relation to fetal growth, treatment modality, BMI and glycemic control. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Nov;25(11):2458–63.
8. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin N Am*. 2004; 51: 619–37.
9. Moore TR, Hangelbe De Mouton S, Catalano P: Diabetes in Pregnancy. V: Creasy RK, Resnik R, ur. *Maternal – Fetal Medicine: Principles and Practice*, 7th ed. Saunders; 2013. p. 988–1021.
10. Catalano PM, Sacks DA: Timing of Indicated Late Preterm and Early-Term Birth in Chronic Medical Complications: Diabetes. *Seminars in Perinatology*. 2011; 35(5):297–301.
11. Witkop CT, Neale D, Wilson LM, Bass EB, Nicholson WK. Active compared with expectant delivery management in women with gestational diabetes. A systematic review. *Obst Gynecol*. 2009; 113(1): 206–17.
12. Alberico S, Erenbourg A, Hod M, Yogeve Y, Hadar E, Neri F, Ronfani L, Maso G; GINEXMAL Group. Immediate delivery or expectant management in gestational diabetes at term: the GINEXMAL randomised controlled trial. *BJOG*. 2017;124(4):669–77.
13. Visser GH, de Valk HW. Management of diabetes in pregnancy: antenatal follow-up and decisions concerning timing and mode of delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(2):237–43.
14. Araujo Júnior E, Peixoto AB, Zamarian AC, Elito Júnior J, Tonni G. Macrosomia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;38:83–96.
15. Čokolič M, Zavratnik A, Steblovnik L. Sladkorna bolezen in nosečnost. V: Takač I, Geršak K, ur. *Ginekologija in perinatologija*. Maribor: Univerza v Mariboru, 2016; str. 533–4.
16. Conway DL, Langer O. Elective delivery of infants with macrosomia in diabetic women: reduced shoulder dystocia versus increased caesarean deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:922–5.
17. Langer O, Berkus MD, Huff RW, Samueloff A. Shoulder dystocia: should the fetus weighing greater than or equal to 4000 grams be delivered by cesarean section? *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165(4 Pt 1):831–7.
18. Hammoud NM, Visser GH, Peters SA, Graatsma EM, Pistorius L, de Valk HW. Fetal growth profiles of macrosomic and non-macrosomic infants of women with pregestational or gestational diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(4):390–7.
19. Janša V, Bržan Šimenc G, Premru Sršen T. Priporočila za spremljanje plodovih gibov v nosečnosti z navodili za nosečnice. *Zdrav vestn*. 2019; 88: 479–90.

Novorojenček matere z nosečnostno sladkorno boleznijo

ANA SPIROVSKA
HELENA MOLE



POVZETEK

Zapleti pri plodu in novorojenčku matere z nosečnostno sladkorno boleznijo (NSB) so neposredno povezani z neustreznim nadzorom nad glikemijo med ključnimi obdobji nosečnosti. Zgodnji zapleti pri novorojenčkih matere z NSB so motnje rasti ploda, obporodne poškodbe, prezgodnji porod, presnovne in hematološke motnje, dihalna stiska ter prirojene napake. Med zapleti, ki se pojavijo v otroštvu in adolescenci spadajo: endokrinološke motnje ter povečan delež nevrokognitivnih motenj, npr. motenj koncentracije in pozornosti in motenj avtističnega spektra. Skrb za zdravje matere pred nosečnostjo in med njo ter pravočasno odkrivanje in zdravljenje NSB bistveno zmanjšuje zapletov pri plodu, novorojenčku in pozneje v življenju.

Ključne besede: porodni zapleti, makrosomija, perinatalna asfiksija, obporodne poškodbe, zlatenica, prezgodnji porod, hipoglikemija, prirojene napake

Uvod

Zapleti pri plodu in novorojenčku matere z nosečnostno sladkorno boleznijo (NSB) so neposredno povezani z neustreznim nadzorom nad glikemijo med ključnimi obdobji nosečnosti (1). Neurejena glikemija perikoncepcijsko in v prvem trimesečju nosečnosti je lahko vzrok za spontani splav, zgodnji zaostanek rasti ploda in velike prirojene nepravilnosti, pozneje pa za prezgodnji porod, makrosomijo ploda in povečano tveganje za obporodne poškodbe.

V obdobju 2015-2019 je v Sloveniji 13219 žensk z NSB rodilo skupaj 13477 otrok. Štirinajst odstotkov teh novorojenčkov je imelo ob odpustu iz porodnišnice diagnozo sindrom otroka matere z NSB, ki zajema novorojenčke s hipoglikemijo zaradi NSB. Zlatenica novorojenčka, je bila prisotna pri 10.8 % novorojenčkov mater z NSB, 6 % novorojenčkov je bilo pretežkih za gestacijsko starost, 3 % novorojenčkov je bilo nedonošenih, 2 % pa prelahkih za gestacijsko starost. Delež ostalih zapletov (dihalna stiska, policitemija, porodna asfiksija in obporodne poškodbe) je bil manjši kot 1 %.

Zapleti pri novorojenčkih matere z nosečnostno sladkorno boleznijo

Makrosomija je definirana kot porodna masa novorojenčka nad 4000 g po nekaterih avtorjih 4500 g in je trikrat pogostejša pri novorojenčkih mater z NSB (2). Novorojenček prevelik

za gestacijsko starost (LGA - angl. large for gestational age) ima porodno maso in/ali porodno dolžino nad 90. percentilo za gestacijsko starost in spol. Patofiziologija makrosomije je pojasnjena s Pedersonovo hipotezo (3).

Raziskava HAPO (hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes) je pokazala linearno povezavo med povečano glikemijo matere in povečano vrednost C peptida v popkovnici na eni strani, s porodno maso novorojenčka na drugi (4). C peptid je bil izbran kot označevalec ravni fetalnega inzulina, ker je stabilnejši od inzulina v shranjenih vzorcih (npr. v primeru hemolize).

Za makrosomijo so značilni povečano podkožno maščobno tkivo, debelejša kožna gube zgornjih okončin, povečana mišična masa, organomegalija in normalna velikost možganov, oziroma obseg glave, ki je na nižji percentilni krivulji kot masa (5). Makrosomija povečuje tveganje za obporodne poškodbe (distocija ramen, zlom ključnice, poškodba brahialnega pleteža) in poveča tveganje za sprejem v neonatalno intenzivno enoto. Raziskave so pokazale, da so imeli novorojenčki mater z zgodnjo odkrito NSB (med 16. in 18. tednom nosečnosti) nižjo porodno maso v primerjavi z novorojenčki mater s pozno odkrito NSB (med 24. in 28. tednom nosečnosti). Pravočasna postavitev diagnoze in primerno zdravljenje NSB močno zmanjšuje pojavnost makrosomije ploda (6).

Perinatalna asfiksija. Pri makrosomnih novorojenčkih je povečano tveganje za perinatalno asfiksijo, vendar pa je incidenca perinatalne asfiksije pri novorojenčkih matere z zdravljeno NSB nizka (7). Zaradi motene placentarne izmenjave plinov v krvi pride do progresivne hipoksemije s hiperkapnijo in napredujočim razvojem metabolne acidoze. Pomanjkanje kisika pri plodu in novorojenčku povzroči hipoksično-ishemično encefalopatijo (HIE) ter tudi poškodbe drugih organov vključno s srcem, ledvicami, črevesjem, pljuči in jetri. Pri HIE začnemo s terapevtsko hipotermijo v prvih 6 urah po rojstvu, da bi v čim večji meri preprečili nadaljnje možganske poškodbe. Posledice HIE pri otrocih so različne oblike in težavnostne stopnje cerebralne paralize, umsko gibalna manjrazvitost, simptomatske epilepsije in kognitivne motnje pozneje v otroštvu. Približno 20-30% novorojenčkov s HIE umre v neonatalnem obdobju (8).

Obporodne poškodbe. Novorojenčki s porodno maso 4500 g in več imajo šestkrat večje tveganje za obporodne poškodbe (3). Najpogostejše poškodbe pri novorojenčkih matere z NSB so:

- **Obporodna poškodba brahialnega pleteža** - je poškodba ene ali več sosednjih korenin hrbtenjače, ki tvorijo brahialni pletež ali pa njegovih fasciklov. Nastane zaradi zastoja plodovih ramen v porodnem kanalu, t.i. distocije ramen med porodom, vendar določeni avtorji zagovarjajo mnenje, da je lahko tudi posledica drugih mehanizmov. Najbolj pogosta poškodba brahialnega pleteža pri novorojenčku je Duchenne Erbova

paraliza (poškodba vratnih korenin C5-C7). Skoraj vedno je poškodba enostranska, zelo redko je obojestranska. Znake poškodbe brahialnega pleteža opazimo neposredno po porodu zaradi značilne drže otrokove roke, ki leži ohlapna in negibna na podlagi. Otrok roke ne zmore aktivno uporabljati in je ne zadrži proti sili teže. Zelo pomembno je, da diagnozo postavimo čim prej, saj je od tega odvisna nadaljnja rehabilitacija otroka. Osnova zgodnje obravnave je pasivno razgibavanje, s čimer preprečimo nastanek kontraktur v sklepih, ki jih novorojenček ne more aktivno premikati. Natančna ocena, ki jo ponovimo enkrat mesečno, je pogoj za spremljanje učinkovitosti terapevtskega programa in pravočasno napotitev k specialistu plastične kirurgije, kadar je to potrebno (9). Incidenca poškodbe brahialnega pleteža pri novorojenčkih mater z NSB je med 0.2 % – 3 % (3).

- **Zlom ključnice** - zgodi se v 0.5 % – 1 % vaginalnih porodov. Novorojenček z roko na zlomljeni strani giblje manj ali sploh ne (pseudoparaliza). V kliničnem pregledu lahko tipamo bolečo oteklinjo, nepravilnost v poteku kostne linije in krepitacije. Zlom ključnice pri novorojenčku se praviloma spontano zaceli v 7-10 dneh.

Premajhni za gestacijsko starost (SGA – angl. *small for gestational age*) so novorojenčki s porodno maso dve standardni deviaciji pod povprečno maso za gestacijsko starost oz. s porodno maso pod 10. percentilo za starost. Materam s težkimi žilnimi zapleti sladkorne bolezni, hipertenzijo ali ledvično boleznijo se z večjo verjetnostjo rodi novorojenček majhen za gestacijsko starost. Preveč agresivno zdravljenje NSB povzroča periodično hipoglikemijo, ki je lahko tudi vzrok nizke porodne mase novorojenčka. Novorojenčki, ki so majhni za gestacijsko starost, imajo pogostejše nižjo oceno po Apgarjevi, nižjo nasičenost krvi s kisikom, težave s termoregulacijo, težave z dihanjem, hipoglikemijo in policitemijo (10).

Prezgodnji porod. Tveganje za prezgodnji porod se povečuje z naraščanjem ravni glikemije v nosečnosti. Ostali dejavniki tveganja so večplodna nosečnost, okužbe sečil, preeklampsija in slabša plodova rast. Hedderson s sodelavci je v veliki kohortni študiji dokazal, da je NSB neodvisen dejavnik za spontani prezgodnji porod (11). Prezgodaj rojeni novorojenčki imajo povečano tveganje za različne zdravstvene in razvojne težave, zlasti novorojenčki z nizko in izjemno nizko porodno maso. Med zaplete spadajo: dihalna stiska, bronhopulmonalna displazija, nekrozantni enterokolitis, sepsa, možganske krvavitve in leukomalacija, anemija, retinopatija zaradi nedonošenosti, hipotermija, hipoglikemija, tekočinsko in elektrolitsko neravnovesje, težave s hranjenjem itd. V literaturi je opisan težji potek zdravljenja dihalne stiske pri nedonošenčkih mater z NSB v primerjavi z ostalimi nedonošenčki (11). Dober nadzor glikemije zmanjšuje incidenco operativno dokončanih porodov in zmanjša tveganje za prezgodnji porod (1).

Presnovne motnje

- **Hipoglikemija.** Opredelitev hipoglikemije pri novorojenčkih je težavna. V širši klinični uporabi je definicija, ki opredeljuje stopnjo hipoglikemije pri novorojenčkih, pri kateri je potrebno ukrepanje, kot koncentracija glukoze v krvi manj kot 2.2 mmol/l v prvih 24 urah in manj kot 2.6 mmol/l v starosti več kot 24 ur. Ponavljajoča se obdobja hiperglikemije med nosečnostjo pri plodu privedejo do hipertrofije in pospešene tvorbe inzulina v celicah beta trebušne slinavke ter posledično do hiperinzulinemije, ki vztraja tudi po rojstvu in znižuje koncentracijo glukoze v krvi. Hiperinzulinemija ob rojstvu preprečuje normalno aktivacijo presnovnih poti, ki proizvajajo glukozo in ketonska telesa ter povzroča povečano porabo glukoze s strani tkiv (6). Vztrajajoča ali ponavljajoča se hipoglikemija pa lahko povzroči trajne poškodbe osrednjega živčevja, ki so neznčilne in se lahko kasneje v življenju kažejo z nevrološkimi motnjami, epilepsijo ter razvojnim in kognitivnim zaostankom (3). Najpomembnejši ukrep je redno dojenje oz. hranjenje novorojenčka, v primeru simptomatske in vztrajne hipoglikemije tudi parenteralno nadomeščanje glukoze.
- Pojavijo se lahko tudi druge presnovne motnje in elektrolitska neravnovesja, najpogostejše **hipokalcemija** in **hipomagnezemija** (6). Matere z NSB imajo znižan nivo magnezija zaradi izgub le-tega skozi ledvice, kar privede do pomanjkanja magnezija pri plodu, kar sekundarno povzroči funkcionalni hipoparatiroidizem pri plodu in kasneje novorojenčku. Hipokalcemija pri novorojenčkih matere z NSB se pojavi v prvih 24-72 urah po rojstvu. Hipokalcemija in hipomagnezemija pri novorojenčkih matere z NSB sta običajno prehodni in asimptomatski.

Hematološke motnje

- **Policitemija** je opredeljena kot centralni venski hematokrit nad 65 %. Dojenčki mater s sladkorno boleznijo imajo incidenco policitemije 10-30 % (12). Vzrok za policitemijo pri novorojenčkih matere z NSB je fetalna hipoksija, ki povzroča povečano eritropoezo in posledično povečano število rdečih krvnih celic. Normovolemična policitemija prisotna pri novorojenčkih matere z NSB je povezana s povečano viskoznostjo krvi. Zgodnji znaki policitemije so nespecifični: težave s hranjenjem, hipotonija, akrocianoza, hipoglikemija, hiperbilirubinemija. Hudi, a redkejši zapleti so lahko krči ali globoka venska tromboza. Simptomatske novorojenčke zdravimo z delno izmenjalno transfuzijo s fiziološko raztopino (6).
- **Zlatenica novorojenčka.** Makrosomni novorojenčki imajo visoke potrebe po kisiku, relativno pomanjkanje le-tega povzroča povečano eritropoezo in s tem pojav policitemije. Ob razpadu krvnih celic pride do povečane koncentracije bilirubina, kar se klinično izrazi z zlatenico. Neonatalna hiperbilirubinemija je definirana kot povišanje serumske

koncentracije celokupnega bilirubina nad 95. percentilo za določeno gestacijsko in kronološko starost novorojenčka (13). Zdravljenje izbora neonatalne hiperbilirubinemije je fototerapija, ki spremeni bilirubin v vodotopne fotoizomere, ki se brez konjugacije izločajo z žolčem in urinom. Pri zelo visokih vrednostih bilirubina, nad določeno mejo za gestacijsko starost in pri neuspešnosti zdravljenja s fototerapijo je potrebna izmenjalna transfuzija krvi.

Dihalna stiska. Raziskave na živalih so pokazale, da hiperinzulinemija pri plodu inhibira sintezo pljučnega surfaktanta, zato imajo novorojenčki matere z NSB rojeni do 38. tedna gestacije večjo verjetnost za pomankanje surfaktanta (14). Pomanjkanje surfaktanta povzroča bolezen hialinih membran novorojenčka, zaradi česar je potrebna dihalna podpora in zdravljenje na neonatalni intenzivni enoti.

Prirojene napake. Ženske z NSB imajo nekoliko večje tveganje za prirojene napake pri plodu, je pa le-to veliko manjše kot pri ženskah s pregestacijskim diabetesom (15). Slabši nadzor nad glikemijo v prvem trimesečju nosečnosti, visoke vrednosti glikiranega hemoglobina (HbA_{1c}) pri materi ter hipoksija in povečan embrionalni in fetalni oksidativni stres so dejavniki tveganja za nastanek prirojene napake pri plodu (11). Najpogostejše so prirojene napake srca, sledijo napake v razvoju okončin, nevrnalne cevi, mišično – kostnega sistema in ledvic.

Najpogostejše prirojene srčne napake so: transpozicija velikih žil, dvojni iztok desnega prekata, truncus arteriosus, hipoplastično levo srce ter defekt pretina prekatov (6). NSB je tudi dejavnik tveganja za hipertrofično kardiomiopatijo novorojenčka, ki je v večini primerov prehodna in se spontano popravi v obdobju dveh tednov do šestih mesecev. Največkrat je prizadet interventrikularni septum, redkeje celotni miokard (11).

Parimi in Nitsch sta dokazala, da imajo potomci mater s katerokoli obliko sladkorne bolezni med nosečnostjo za 50 % večje tveganje za prirojene napake sečil v primerjavi s potomci mater brez sladkorne bolezni; tveganje je za 40 % večje pri potomcih mater z NSB (16). Hiperglikemija mater negativno vpliva na razvoj ledvic ploda, oziroma na nefrogenezno in morfogenezno sečnice, kar lahko povzroči napake v razvoju sečil.

Kasni zapleti pri otrocih matere z nosečnostno sladkorno boleznijo

Zaradi izpostavljenosti hiperglikemiji imajo potomci matere z NSB večje tveganje za razvoj določenih bolezenskih stanj v otroštvu in kasneje v življenju. Med njimi so: motena toleranca

na glukozo, sladkorna bolezen tip 2, debelost, srčno-žilne bolezni in povečano tveganje za nevrokognitivne motnje.

Raziskave kažejo, da imajo potomci mater z NSB vsaj 5-krat večje tveganje za razvoj motene tolerance za glukozo v primerjavi s tistimi, ki niso bili izpostavljeni NSB (17). Ugotovljena je bila tudi močna povezava med izpostavljenostjo NSB in povečanemu ITM v otroštvu (18).

Izpostavljenost NSB je neodvisen dejavnik tveganja za nevrokognitivne motnje pri potomcih, navajajo motnje koncentracije in pozornosti ter motnje avtističnega spektra (19).

Zaključek

NSB predstavlja pomemben dejavnik tveganja za nastanek motenj v razvoju ploda in novorojenčka. Skrb za zdravje matere pred nosečnostjo in med njo ter pravočasno odkrivanje in zdravljenje NSB bistveno zmanjšuje pogostnost zapletov pri plodu, novorojenčku in pozneje v življenju.

Ključna sporočila:

1. Zapleti pri plodu in novorojenčku matere z NSB so neposredno povezani z neustreznim nadzorom nad glikemijo med ključnimi obdobji nosečnosti. Med zaplete spadajo motnje rasti ploda, obporodne poškodbe, perinatalna asfiksija, dihalna stiska, presnovne in hematološke motnje.
2. Zaradi izpostavljenosti hiperglikemiji imajo potomci matere z NSB večje tveganje za razvoj določenih bolezenskih stanj v otroštvu in kasneje v življenju, kot so motena toleranca na glukozo, sladkorna bolezen tip 2, debelost, srčno-žilne bolezni, motnje koncentracije in pozornosti ter motnje avtističnega spektra.
3. Pravočasno odkrivanje in zdravljenje NSB bistveno zmanjšuje pogostnost zapletov pri plodu, novorojenčku in pozneje v življenju.

Reference

1. Mimouni FB, Mimouni G, Bental YA. Neonatal Management of the Infant of Diabetic Mother. *Pediat Therapeut*. 2013;4(1).
2. Kamana Kc, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: A literature review. *Ann Nutr Metab*. 2015; 66(suppl 2): 14-20.
3. Pedersen J. Diabetes and Pregnancy: Blood Sugar of Newborn Infants (doctoral thesis). Copenhagen, Denmark: Danish Science Press; 1952.
4. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358:1996-2002.
5. Mitancher D, Zydzorczyk C, Simeoni U. What neonatal complications should the pediatrician be aware of in case of maternal gestational diabetes? *World J Diabetes*. 2015;10; 6(5): 734-743.
6. Falavigna M, Schmidt MI, Trujillo J, Alves LF, Wendland ER, Torloni MR, Colagiuri S, Duncan BB. Effectiveness of gestational diabetes treatment: a systematic review with quality of evidence assessment. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;98: 396-405.
7. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries W S, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2477-2486.
8. Namasivayam A, Valdemar AC. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. V: Kliegman MR, Stanton BF, St Geme J, Schor NF, ur. *Nelson Textbook of Pediatrics, Twentieth Edition*. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2016, p.838-842
9. Grolegger Sršen K, Repež A, Zorman P, Fister P, Štucin Gantar I, Paro Panjan D, et.al. Celostna obravnava novorojenčka in dojenčka z okvaro brahialnega pleteža – predlog slovenskih smernic Zdrav Vestn. 2015; 84: 417-31.
10. Ornoy A, Becker M, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Diabetes during Pregnancy: A Maternal Disease Complicating the Course of Pregnancy with Long-Term Deleterious Effects on the Offspring. A Clinical Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):2965.
11. Hedderson MM, Ferrara A, Sacks DA. Gestational diabetes mellitus and lesser degrees of pregnancy hyperglycemia: association with increased risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2003; 102: 850-856.
12. Kandasamy J. Polycythemia of the Newborn [Internet]. 2017 Dec [cited 2021 May] Dosegljivo s: <https://emedicine.medscape.com/article/976319-overview>
13. Nosan G. Neonatalna hiperbilirubinemija: izzivi pri zdravljenju Neonatalna hematologija in hiperbilirubinemija, zbirka: poglavja iz neonatologije, letnik IX/1;2020; 229-241
14. Warburton D. Chronic hyperglycemia reduces surface active material flux in tracheal fluid of fetal lambs. *J Clin Invest*. 1983;71(3):550-555.

15. Balsells M, García-Patterson A, Gich I, Corcoy R. Major congenital malformations in women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012; 28: 252-257.
16. Parimi M, Nitsch D. A systematic review and meta-analysis of diabetes during pregnancy and congenital genitourinary abnormalities. *Kidney Int Rep.* 2020;5(5):678-693.
17. Holder T, Giannini C, Santoro N, Pierpont B, Shaw M, Duran E, et al. A low disposition index in adolescent offspring of mothers with gestational diabetes: a risk marker for the development of impaired glucose tolerance in youth. *Diabetologia.* 2014;57(11):2413-20.
18. Philipps LH, Santhakumaran S, Gale C, Prior E, Logan KM, Hyde MJ, et al. The diabetic pregnancy and offspring BMI in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2011;54(8):1957-66.
19. Nahum Sacks K, Friger M, Shoham-Vardi I, Abokaf H, Spiegel E, Sergienko R, et al. Prenatal exposure to gestational diabetes mellitus as an independent risk factor for long-term neuropsychiatric morbidity of the offspring. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(3):380.e1-7.

Spremljanje ženske z nosečnostno sladkorno boleznijo po porodu

BARBARA JEMEC ZALAR
DRAŽENKA PONGRAC BARLOVIČ

v imenu delovne skupine projekta »Razvoj enotnega modela oskrbe žensk z nosečnostno sladkorno boleznijo po porodu v Sloveniji« v sklopu projekta »Programi edukacije za osebe s sladkorno boleznijo«, s podporo Ministrstva za zdravje.





POVZETEK

Nosečnostna sladkorna bolezen (NSB) poveča tveganje za pojav sladkorne bolezni tipa 2 za 3–10-krat. Zaradi tega je smiselno v tej populaciji žensk po porodu sladkorno bolezen intenzivno preprečevati in izvajati redne, prilagojene programe presejanja za njeno čimprejšnje odkrivanje.

Pri tem imajo ključno vlogo specialisti družinske medicine z diplomiranimi medicinskimi sestrami referenčnih ambulant in timi centrov za krepitev zdravja. Za povezan in usklajen prehod do njih imajo pomembno vlogo timi diabetoloških ambulant, timi specialistov ginekologije in porodništva ter še posebej medicinske sestre v patronažnem varstvu.

V pričujočem prispevku opisujemo naloge vseh vključenih zdravstvenih strokovnjakov za usklajeno spremljanje žensk z NSB po porodu.

Ključne besede: sladkorna bolezen tipa 2, center za krepitev zdravja, referenčne ambulate, presejanje, patronažno varstvo

Uvod

Sladkorna bolezen povzroča različne kratkoročne in dolgoročne zaplete (srčno-žilne bolezni, diabetično stopalo, retinopatijo, nefropatijo, nevropatijo), zato jo je smiselno odkrivati čimprej. Pomemben dejavnik tveganja za razvoj sladkorne bolezni tipa 2 je nosečnostna sladkorna bolezen (NSB).

NSB poveča tveganje za razvoj sladkorne bolezni in prediabetesa pri ženskah po porodu v različnih raziskavah za 3–10 krat, odvisno od dolžine spremljanja (1, 2, 3). Velja tudi, da 50–60 % žensk z NSB razvije sladkorno bolezen tipa 2 tekom življenja. Zato je ključnega pomena domišljena in usklajena obravnava žensk z NSB po porodu, s pravočasnim zdravljenjem dejavnikov tveganja za pojav sladkorne bolezni tipa 2. Ženska z NSB se namreč med nosečnostjo s strani zdravstvenega sistema sreča z intenzivno obravnavo specialistov ginekologije in porodništva primarne in sekundarne ravni, medicinskih sester v patronažnem varstvu, diabetologov, diplomiranih medicinskih sester edukatoric, družinskih zdravnikov in včasih še koga. Pomembno je, da je prehod v čas po porodu usklajen in povezan. Obravnava pa mora biti smiselno zastavljena tako, da ženske ne obremenjuje po nepotrebnem, temveč jo podpira pri pridobivanju veščin, znanj in razumevanja, da je zmožna odločanja na področju zdravega in kakovostnega življenja v zvezi s stvarmi, ki so njej pomembne. Ta problem je prepoznala tudi skupina za zagotavljanje koordinacije in spremljanja izvajanja Državnega programa za obvladovanje sladkorne bolezni pri Ministrstvu za zdravje za področje sladkorne bolezni in zato je Ministrstvo za zdravje podprlo delovno skupino za pripravo skupne povezovalne klinične poti, ki jo predstavljamo v pričujočem prispevku.

Nosečnostna sladkorna bolezen kot dejavnik tveganja za razvoj sladkorne bolezni

Podatki o pojavu sladkorne bolezni po NSB se razlikujejo glede na izbiro opazovane kohorte, časovnih in geografskih značilnosti družbe, kjer te ženske prebivajo in drugih dejavnikov (4). Izhajajoč iz nedavne največje raziskave o NSB, raziskave HAPO, ki definira NSB na enak način, kot jo definiramo v Sloveniji, ima 11 let po NSB 52.2 % žensk motnjo metabolizma glukoze, od tega 10.7 % sladkorno bolezen tipa 2, 41.5 % pa moteno toleranco za glukozo ali mejno bazalno glikemijo. Gre za 3.5–krat večje tveganje kot v primeru odsotnosti NSB (5). Pri približno 3 % žensk z NSB je sladkorna bolezen prisotna tudi takoj po porodu (6).

Prevalenca sladkorne bolezni tipa 2 narašča s starostjo ženske - ocenjeno tveganje za razvoj sladkorne bolezni tipa 2 pri osebah z NSB je 20 % 10 let po porodu, 29 % po 20 letih, 39 % po 30 letih, 49 % po 40 letih in 58 % po 50 letih po porodu (3). Dodatne dejavnike tveganja poleg starosti ženske za razvoj sladkorne bolezni po NSB predstavljajo še indeks telesne mase pred in po porodu, družinska anamneza sladkorne bolezni tipa 2, zdravljenje z inzulinom med nosečnostjo in višja koncentracija glukoze v krvi na tešče med nosečnostjo. Kot zaščitni dejavnik pa se je izkazalo dojenje (7).

Zaradi tega se je v Sloveniji oblikovala naslednja klinična pot obravnave žensk z NSB po porodu.

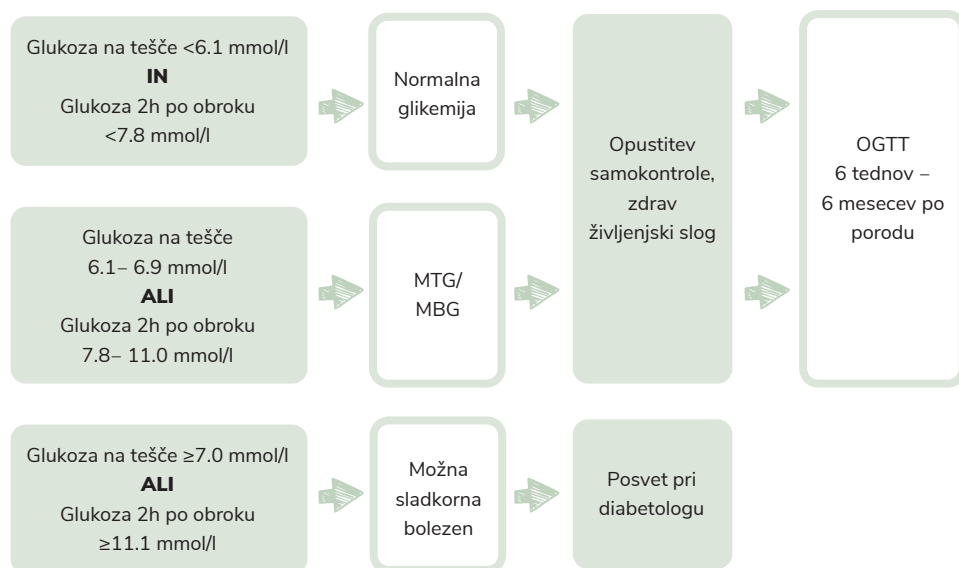
Spremljanje žensk po nosečnosti sladkorni bolezni

Vse ženske z NSB že med timsko obravnavo v diabetoloških ambulantah med nosečnostjo seznanimo z večjim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni tipa 2 in jim predstavimo načrt spremljanja po porodu. Seznanimo jih z možnostjo preprečevanja pojava sladkorne bolezni tipa 2, predvsem s skrbjo za primerno telesno maso. Izpostavimo tudi zaščitni učinek dojenja.

V porodnišnici vsem ženskam, ki so imele NSB, svetujemo drugi dan po porodu kontrolo koncentracije glukoze v krvi na tešče in po obroku. Ciljna koncentracija glukoze v krvi je enaka kot pri osebah izven nosečnosti (na tešče pod 6.1 mmol/l, v 120. minuti po obroku pod 7.8 mmol/l) (8). V primeru, da je koncentracija glukoze v krvi v tem normalnem območju, samokontrola koncentracije glukoze po porodu ni več potrebna. Če izmerimo glikemijo

diagnostično za sladkorno bolezen (koncentracija glukoze v krvi na tešče enaka ali večja od 7.0 mmol/l oz. kadarkoli enaka ali večja od 11.1 mmol/l) otročnici priskrbimo posvet z diabetologom pred odpustom iz porodnišnice. Če je kadarkoli koncentracija glukoze v krvi nad 11.1 mmol/l ali so prisotni simptomi hiperglikemije, bo glede na stopnjo glikemije diabetolog praviloma svetoval zdravljenje z inzulinom in nadaljevanje samokontrole koncentracije glukoze, saj gre najverjetneje za prisotnost sladkorne bolezni, ki ni izzvenela po porodu. Vmesne koncentracije glukoze (na tešče 6.1–6.9 mmol/l ali 120 minut po obroku 7.8–11.0 mmol/l) so v prediabetičnem območju. V teh primerih je na mestu spodbujanje zdravega življenjskega sloga otročnice, samokontrola koncentracije glukoze doma po porodu ni potrebna (Slika 1).

Vsaki nosečnici z NSB svetujemo, da v času 6 tednov do 6 mesecev po porodu opravi obremenitveni glukozno tolerančni test (OGTT) z namenom iskanja motenj regulacije glukoze, prisotnih takoj po porodu. Diabetolog bo nekatere ženske z NSB, praviloma tiste, ki bodo med nosečnostjo potrebovale inzulin, naročil na kontrolni pregled še pred OGTT. OGTT ženska opravi pri diabetologu ali izbranem zdravniku. Če ga opravlja pri diabetologu, se za datum OGTT dogovori že ob zadnjem obisku pri njem v nosečnosti. Diabetolog jo po testu nato praviloma napoti z obvestilom za nadaljnje spremljanje k izbranemu zdravniku, razen če ugotovi motnjo glukoznega metabolizma, ki zahtevajo sekundarno raven obravnave (npr. monogenski diabetes, LADA sladkorna bolezen ipd.). OGTT lahko opravi tudi v timu družinskega zdravnika, ki jo bo znal glede na izvid OGTT in dejavnike tveganja vključiti v nadaljnji program oskrbe, ki jo potrebuje.



Slika 1. Obravnava ženske z NSB po porodu glede na meritev koncentracije glukoze v krvi v porodnišnici.

Na podlagi tega testa osebe razdelimo v tri skupine:

- Meritev je normalna (Tabela 1), gre za zdravo osebo, svetujemo zdrav življenjski slog, dojenje. Povemo, da se NSB ponovi pri naslednji nosečnosti, ni pa nujno, predvsem ob ustreznem življenjskem slogu. V kolikor želi, lahko žensko napotimo v delavnico zdrav življenjski slog. Te ženske na 3 leta vabimo na odvzem glukoze na tešče ali OGTT.
- Z meritvijo ugotovimo mejno bazalno glikemijo ali moteno toleranco na glukozo (prediabetes) (Tabela 1). Tem osebam svetujemo v okviru ambulantne družinske medicine pri diplomirani medicinski sestri. V kolikor je motivirana, jo napotimo tudi na delavnico Zvišan krvni sladkor, po potrebi pa še na ostale delavnice, ki so na voljo glede na dejavnike tveganja (Zdravo jem; Gibam se; Zdravo hujšanje; Tehnike sproščanja; Ali sem fit; Zdravo živim) v zdravstveno vzgojni center oz. center za krepitev zdravja. Kontrolno meritev koncentracije glukoze v krvi na tešče oz. še bolje OGTT opravimo čez 1–2 leti. Evalvacijo glede zdravega življenjskega sloga lahko opravi pri diplomirani medicinski sestri že prej, npr. po obisku delavnice, v primeru spremembe življenjskega sloga, optimalno na 1–3 mesece oziroma po presoji izbranega zdravnika/diplomirane medicinske sestre.
- Z meritvijo ugotovimo sladkorno bolezen (Tabela 1). Vodimo jo glede na smernice sladkorne bolezni, ev. napotimo k diabetologu. Osebo napotimo, v kolikor je motivirana, v delavnice o sladkorni bolezni v okviru centrov za krepitev zdravja/zdravstvenovzgojnih centrov.

Tabela 1. Diagnostična merila za sladkorno bolezen in prediabetes.

	Koncentracija glukoze v plazmi na tešče (mmol/l)		Koncentracija glukoze v plazmi v 120. min OGTT (mmol/l)
Sladkorna bolezen	≥7	in/ali	≥11.1
MBG	6.1–6.9		
MBG (izolirana)	6.1–6.9	in	<7.8
MTG (izolirana)	<6.1	in	7.8–11.0
MBG in MTG	6.1–6.9	in	7.8–11.0

Legenda: Mejna bazalna glikemija (MBG), motena toleranca za glukozo (MTG).

Za postavitev diagnoze sladkorne bolezni sta potrebni dve meritvi v diagnostičnem območju za sladkorno bolezen ali ena meritev koncentracije glukoze 11.1 mmol/l ali več ob prisotnih simptomih hiperglikemije.

Vloga družinske medicine, skupaj z diplomiranimi medicinskimi sestrami v ambulantah družinske medicine in centrih za krepitev zdravja/zdravstvenovzgojih centrih, pri obravnavi žensk po NSB je torej na treh nivojih:

- svetovanje o zdravem načinu življenja pri zdravih ženskah (prehrana, gibanje, učinkovito spopadanje s stresom, ipd.) in odkrivanje dejavnikov tveganja in uvedba intervencije, npr. napotitev v center za krepitev zdravja ali zdravstvenovzgojni center – **primarna preventiva**,
- zgodnje odkrivanje sladkorne bolezni tipa 2 z rednim presejanjem na 3 leta – **sekundarna preventiva**,
- ustrezno zdravljenje sladkorne bolezni in ostalih dejavnikov tveganja oz. že prisotnih bolezni, zgodnje odkrivanje morebitnih zapletov sladkorne bolezni (v sodelovanju s specialisti drugih strok) – **terciarna preventiva**.

Izjemno pomembno vlogo pri podpori nosečnice in porodnice ima tudi medicinska sestra v patronažnem varstvu. Ta lahko po potrebi opravi hišni obisk pri nosečnici še pred porodom, takrat preveri, kako gre nosečnici samovodenje NSB, nosečnico opogumlja in ji pomaga vzpostavljati kontakte z ustreznimi specialisti. Po porodu ima medicinska sestra v patronažnem varstvu ključno vlogo pri spodbujanju ženske k zdravemu življenjskemu slogu, k udeležbi na OGTT po porodu, pri razjasnjevanju določenih dilem, ki jih ima otročnica glede sladkorne bolezni in pri spodbudi ženske k posredovanju informacije o prisotnosti NSB njenemu izbranemu zdravniku družinske medicine (Tabela 2). Na ta način bo ta ženska lahko deležna ustreznega spremljanja in pravočasnega zdravljenja dejavnikov tveganja in odkrivanja sladkorne bolezni.

Tabela 2. Vsebina obiska medicinske sestre v patronažnem varstvu pri otročnici z NSB.

1. Vsako porodnico vprašamo, ali ji je bila med nosečnostjo ugotovljena sladkorna bolezen. Spodbudimo jo, da podatek o tem posreduje izbranemu zdravniku.
2. Preverimo, ali je bila izmerjena koncentracija glukoze v krvi po porodu (v porodnišnici).
3. V kolikor je bila koncentracija glukoze v krvi po porodu na tešče 7.0 mmol/l ali več oziroma po obrokih 11.1 mmol/l ali več preverimo, ali je prejela navodila diabetologa. Če jih ni, preverimo ali ima določen datum kontrole pri diabetologu in jo opogumimo za obisk.
4. **V kolikor je bila izmerjena koncentracija glukoze v krvi po porodu nižja od zgoraj navedenih vrednosti, meritve koncentracije glukoze niso več potrebne.**
5. Vsem ženskam, ki so imele med nosečnostjo NSB povemo, da je ključno, da najkasneje 6 mesecev po porodu opravijo OGTT. V primeru normalnega testa svetujemo določitev koncentracije glukoze na tešče pri izbranem zdravniku na 3 leta.

6. Povemo, da ima dojenje ugodne učinke tudi na metabolizem glukoze – ženske, ki so dojile, so kasneje manj pogosto zbolele s sladkorno boleznijo tipa 2 in tudi njihovi otroci imajo manjše tveganje za pojav sladkorne bolezni tipa 2, ko bodo odrasli.
7. Ženske z debelostjo spodbudimo k postopnemu nižanju telesne mase, kar deluje zaščitno pred pojavom sladkorne bolezni tipa 2 kasneje v življenju. Po potrebi jim svetujemo vključitev v programe zdravega življenjskega sloga v lokalnem okolju.
8. **Vsem ženskam svetujemo uživanje zdrave prehrane in redno gibanje (NI POTREBNA NOBENA DIETNA PREHRANA).**
9. Pozorni smo na morebitno prisotnost motenj čustvovanja, ki so pri ženskah z NSB bolj pogoste. Ženske izpolnijo vprašalnik za presejanje poporodne depresije (Edinburška lestvica poporodne depresije, EPDS).
10. Preverimo, če je bil med nosečnostjo ali porodom prisoten zvišan krvni tlak – v tem primeru opravimo meritve krvnega tlaka.
11. V kolikor je imela ženska sladkorno bolezen prisotno že pred nosečnostjo preverimo, ali ima zaradi sladkorne bolezni določen datum kontrolnega pregleda pri zdravniku.

Z žensko z NSB se tekom nosečnosti in 6 tednov po porodu srečuje tudi specialist ginekologije in porodništva. Ta ima ključno vlogo pri spodbujanju dobrega sodelovanja pri zdravljenju NSB, po porodu pa se njegova vloga skrbi za žensko ne konča. Še vedno ima pomembno nalogo pri spodbujanju zdravega življenjskega sloga in spodbujanju povezave z družinskim zdravnikom oziroma diabetologom (Tabela 3).

Tabela 3. Vloga specialista ginekologije in porodništva pri otročnici z NSB.

1. ginekolog izpostavi pomembnost zdravega življenjskega sloga (optimalni ITM, redno gibanje in zdrava prehrana);
2. pove, da ima povečano možnost za razvoj SB tipa 2 in da z zdravim življenjskim slogom lahko prepreči ali vsaj odloži pojav sladkorne bolezni tipa 2;
3. žensko seznani o veliki verjetnosti ponovitve NSB v naslednji nosečnosti;
4. preveri, ali ima ženska že določen datum OGTT oziroma kontrole zaradi NSB pri diabetologu oziroma izbranem zdravniku. Če tega datuma nima, jo spodbudi, da obvesti svojega izbranega družinskega zdravnika.

Ženske z NSB imajo večje tveganje za razvoj poporodne depresije. Zaradi tega je presejanje, ki se izvaja ob obisku medicinske sestre v patronažnem varstvu po porodu, za to skupino žensk še toliko pomembnejše.

Zaključek

NSB predstavlja pomemben dejavnik tveganja za razvoj sladkorne bolezni tipa 2. Ženske na podlagi meritve OGTT znotraj 6 mesecev po porodu razporedimo v različne skupine in v skladu s tem interveniramo. Za ustrezno dolgoročno spremljanje teh žensk je pomembno, da izbrani specialist družinske medicine, v sodelovanju z diplomiranimi medicinskimi sestrami v ambulantah družinske medicine in centrih za krepitev zdravja/zdravstvenovzgojnih centrih redno, optimalno na 3 leta, izvaja presejanje na morebitno prisotnost sladkorne bolezni z določitvijo koncentracije glukoze na tešče, ter na prisotnost dejavnikov tveganja za sladkorno bolezen tipa 2, ter jih po potrebi vključuje v ustrezne programe zdravega življenjskega sloga z namenom promocije in ohranjanja zdravja žensk in celotne družine.

Ključna sporočila:

1. *Ženske z NSB imajo večje tveganje za razvoj sladkorne bolezni tipa 2.*
2. *Dejavniki tveganja za razvoj sladkorne bolezni so starost, zvišan ITM, uporaba insulina med nosečnostjo. Zaščitni dejavnik pred pojavom sladkorne bolezni je dojenje.*
3. *Ženske z NSB po porodu praviloma spremljajo specialisti družinske medicine v sodelovanju z diplomiranimi medicinskimi sestrami, ter, v primeru normalnih presejalnih testov, na tri leta izvajajo presejanje na sladkorno bolezen z določitvijo koncentracije glukoze v krvi na tešče.*

ZAHVALA

Ministrstvu za zdravje Republike Slovenije za podporo pri projektu »Razvoj enotnega modela oskrbe žensk z nosečnostno sladkorno boleznijo po porodu v Sloveniji« v sklopu projekta Zbornice zdravstvene nege o razvoju edukacijskih programov na sekundarnem nivoju (PEOS), katerega člani so:

- Andreja Krajnc, predstavnica Sekcije patronažnih sester v Sloveniji
- Barbara Bukovnik, predstavnica DMS v ambulantah družinske medicine (referenčnih ambulantah), predsednica sekcije MS in ZT v družinski medicini
- Mojca Vidmar, predstavnica DMS v Centrih za krepitev zdravja
- Nataša Medved, predstavnica NIJZ
- Melita Cajhen, predstavnica DMS edukatoric v diabetologiji
- Barbara Jemec Zalar, predstavnica Katedre za družinsko medicino
- Lili Steblovnik, predstavnica spec. ginekologije in porodništva
- Ksenija Slavec Jere, predstavnica ginekologije in porodništva primarne ravni
- Andrej Zavratnik, predstavnik diabetologov
- Draženka Pongrac Barlovič, predstavnica diabetologov

Reference

1. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;369:m1361.
2. Bentley-Lewis R. Gestational diabetes mellitus: an opportunity of a lifetime. *Lancet*. 2009;373(9677):1738-1740.
3. Li Z, Cheng Y, Wang D, Chen H, Ming W-K, Wang Z. Incidence Rate of Type 2 Diabetes Mellitus after Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 170,139 Women. *J Diabetes Res*. 2020;2020:3076463.
4. Noctor E, Dunne FP. Type 2 diabetes after gestational diabetes: The influence of changing diagnostic criteria. *World J Diabetes*. 2015;6(2):234-44.
5. Lowe Jr WL, Scholtens DM, Lowe LP, Kuang A, Nodzenski M, Talbot O, et al. Association of Gestational Diabetes With Maternal Disorders of Glucose Metabolism and Childhood Adiposity. *JAMA*. 2018;320(10):1005-16.
6. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly PW, Zinman B, Hanley AJG. Comparison of National Diabetes Data Group and American Diabetes Association diagnostic criteria for gestational diabetes in their identification of postpartum risk of glucose intolerance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;85(1):40-6.
7. Stuebe AM, Rich-Edwards JW, Willett WC, Manson JE, Michels KB. Duration of lactation and incidence of type 2 diabetes. *JAMA*. 2005;294(20):2601-10.
8. Pongrac Barlovič D, Zavratnik A, Steblovnik L. *Sladkorna bolezen v nosečnosti*. V: Pongrac Barlovič D, ur. *Slovenske smernice za obravnavo sladkorne bolezni tipa 2*. Ljubljana: Diabetološko združenje Slovenija; 2022.

Psihološki vidiki oskrbe nosečnic z nosečnostno sladkorno boleznijo

|

ANA MUNDA



POVZETEK

Nosečnostna sladkorna bolezen (NSB) postavlja žensko pred dodatne izzive, predvsem pa izkušnjo nosečnosti naredi drugačno od tiste, ki so jo pričakovale. Dosedanje raziskave psiholoških vidikov NSB so (z izjemo raziskav pojavnosti duševnih motenj) predvsem kvalitativne in odstirajo vpogled v doživljanje in potrebe nosečnic z NSB. Prispevek povzema vsebine, ki so jih ženske v dosedanjih raziskavah najpogosteje izpostavile kot obremenjujoče in pri katerih prepoznavamo možnost dodatnega doprinosa zdravstvenih delavcev pri obravnavi žensk z NSB. V ospredju je sprejemanje diagnoze NSB, spoprijemanje z boleznijo, duševno zdravje in stigma. Zbranim izkušnjam žensk je dodanih nekaj priporočil, ki so lahko v pomoč zdravstvenim delavcem v luči krepitev odnosa in v želji boljšega razumevanja posameznic, kar ima lahko pomemben posreden vpliv na izide zdravljenja.

Ključne besede: sprejemanje diagnoze, obremenjenost s sladkorno boleznijo, duševno zdravje, stigma.

Uvod

Vsaka nosečnost je zgodba zase. Zgodba, ki običajno prinaša mnogo veselja, pa tudi preizkušenj, na katere se mora ženska prilagoditi telesno, čustveno, socialno in ekonomsko. S sabo prinaša povečanje družinske odgovornosti, preoblikovanje partnerske vloge, istočasno pa odkrivanje nove socialne vloge – vloge mame (1). Prilagajanje na starševstvo je ena izmed razvojnih nalog v obdobju zgodnje odraslosti, prehod v starševstvo pa predstavlja normativen stresen dogodek (2). Dodaten stres in spremembo običajnega in pričakovanega poteka nosečnosti prinese diagnoza nosečnostne sladkorne bolezni (NSB) (3). V nadaljevanju se osredotočamo na najpogostejše vsebine – potrebe, primanjkljaje, težave, ki jih izpostavljajo nosečnice v obstoječih raziskavah in so lahko vstopna točka za intervence zdravstvenih delavcev pri obravnavi žensk z NSB.

Kaj v življenje nosečnic prinaša diagnoza nosečnostne sladkorne bolezni?

Šok. Beseda, s katero največ žensk opiše občutek ob diagnozi NSB. Jeza, žalost, krivda, sram, vse to so običajni odzivi (3–5). Mnoge nosečnice se počutijo izgubljene in se sprašujejo, kakšen je naslednji korak. Doživljajo tudi izgubo. Sprva se ta nanaša na izgubo »normalne« nosečnosti, nato pa tudi običajnega načina življenja. Spremeni se njihova

percepcija sebe – od zdrave osebe, do osebe z NSB, s povečanim tveganjem za sladkorno bolezen tipa 2 (5).

OBDOBJE NEGOTOVOSTI Postavitvi diagnoze pogosto sledi obdobje negotovosti, ki pa je v veliki meri pogojeno s pomanjkanjem informacij. Pomanjkanje informacij pa nudi poldno osnovo za razrast strahov in zaskrbljenosti (6). Vprašanja, ki si jih ob diagnozi postavljajo ženske so: »kaj sedaj«, »kaj se od njih pričakuje«, »kaj morajo narediti«, »kakšni bodo naslednji koraki« ipd. Do pregleda v diabetološki ambulantni si odgovore na ta vprašanja običajno pridobivajo same. Večinoma gre za nepreverjene vire, na podlagi katerih si mnoge ustvarijo napačna prepričanja o bolezni (3, 6), ta pa utegnejo dolgoročno vplivati na njihov odnos do bolezni.

POTREBA PO INFORMACIJAH Potreba po informacijah je običajno zadovoljena šele po prvem pregledu v diabetološki ambulantni (6). Zato je dobro, da nosečnico ob pregledu dobro izprašamo po njenem znanju, prepričanjih, pričakovanjih, strahovih, ki so se morebiti pojavili v vmesnem času. Pomembno je, da ne sklepamo, kaj vse oseba ve, ampak zares povprašamo in tudi slišimo.

ENOTNOST INFORMACIJ Verjetno se mnoge nosečnice z vprašanji, kaj in kako z NSB, obrnejo na prvega zdravstvenega strokovnjaka, ki ga srečajo od postavitve diagnoze in ni nujno, da bo to diabetolog. Zelo pomembno je, da vsi zdravstveni delavci, ki so v stiku z žensko z NSB, podajajo enake informacije. Nejasne in neskladne informacije sprožajo dvom, zmedenost, zmanjšujejo zaupanje do strokovnjakov in lahko povzročajo tudi stisko (5–6).

Kaj sledi začetnemu šoku?

Z oddaljevanjem od časa postavitve diagnoze vse več žensk sprejema NSB, bolezen pa postaja manj obremenjujoča kot na začetku. Mnoge uspejo bolezen tudi osmisliti in jo prepoznavajo kot priložnost za spremembo življenjskega sloga (4).

PROCES SPREJEMANJA DIAGNOZE Težava NSB je, da zahteva takojšnje ukrepanje, kar je, (tudi) upoštevajoč psihološke mehanizme, težko. Ob postavitvi diagnoze grejo ljudje običajno skozi več faz: šok, zanikanje, jeza, depresija, pogajanje, odločitev – sprejetje (7). Vse to zahteva čas, za katerega se zdi, da ga ženske z NSB nimajo. Ko od nosečnic pričakujemo hipne spremembe življenjskega sloga, so tako lahko še npr. v fazi zanikanja. Pričakovano vedenje take posameznice bo izogibalno – ne pride na pregled, ne prinese merilnika, ipd. Kljub temu smo lahko gotovi, da si nobena ženska ne želi hudih zapletov. Zato ima nosečnica, v kolikor so njena ravnanja v nasprotju s priporočili, gotovo zelo dober razlog, da počne kar počne oz. ne počne tistega, kar mi smatramo, da je pravilno.

STISKA ZDRAVSTVENIH DELAVCEV Odzivi žensk, ki so sicer v večini povsem normalni in pričakovani, pa tudi »narava bolezni«, lahko povzročajo stisko tudi pri zdravstvenih delavcih, ki si prav tako, v skrbi za otroka in mamo, želijo hitrega in čim bolj optimalnega ukrepanja. Kadar zdravnik podaja večino informacij in sprejema tudi večino odločitev, to zagotavlja dobre izide zdravljenja, je pa lahko izvor stiske pri nosečnicah. Predvsem ženskam odvzema občutek avtonomije (5, 8).

AVTONOMIJA Občutek avtonomije lahko dušimo z dajanjem nasvetov, navideznim reševanjem problemov namesto nosečnice, uporabo žargona, hitrim pridobivanjem informacij s postavljanjem zaprtih vprašanj, prepričevanjem v svoj prav, ipd. Pomembno je, da ima posameznica možnost izbire in aktivne participacije v situaciji (8). Kar lahko naredimo je, da:

- nosečnico vodimo s pomočjo postavljanja odprtih vprašanj,
- boljše, kot da nosečnico naenkrat seznanimo z vsemi informacijami, je, da jo najprej povprašamo, če želi, da ji povemo, kako npr. visoke vrednosti koncentracije glukoze v krvi vplivajo na otroka. Ko povemo, jo lahko povprašamo: kaj je slišala, kako se ji zdi, kaj se ji pri tem zdi težko, kaj jo najbolj skrbi, ipd.,
- raziskujemo njena prepričanja, pričakovanja, strahove,
- ponujamo možnost izbire, ženske aktivno vključujemo v proces odločanja o zdravljenju,
- reflektiramo njeno doživljanje,
- prostor namenimo tudi tišini,
- dovolimo posameznici, da pove zgodbo na svoj način,
- uporabljamo jezik, ki bo čim bližje nosečnici,
- odpore (prepoznamo jih po npr. »ja, ampak«, »vi ne veste«, »to sem že vse poskusila«) sprejememo kot del procesa, z njimi se ne borimo aktivno (ne prepričujemo v svoj prav), poskušamo raziskati, kakšni so razlogi, da posameznica razmišlja kot razmišlja.

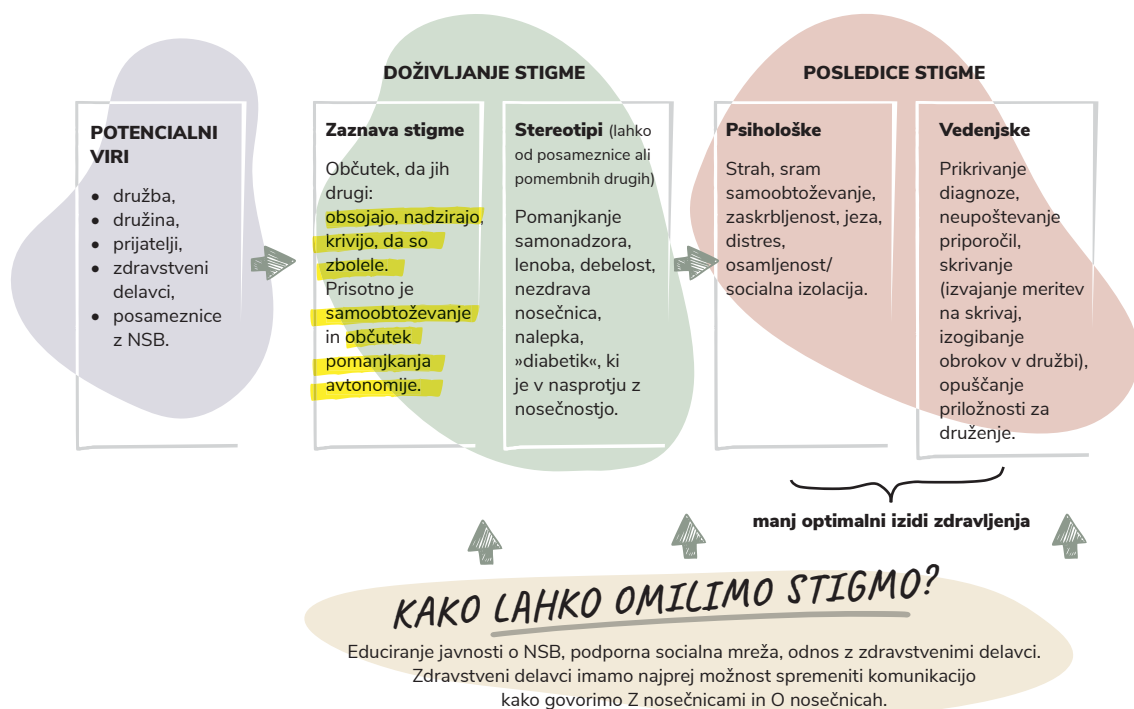
Tabela 1. Dejavniki, ki bodisi spodbujajo bodisi ovirajo vodenje NSB (3–4, 9).

	SPODBUJA	OVIRA
1. Znanje in veščine	Poznavanje nasproti nepoznavanju: posameznice, ki že pred diagnozo NSB poznajo bolezen in tiste, ki tekom edukacije usvojijo potrebna znanja, se boljše spoprijemajo z NSB.	
2. Prepričanja o lastni kompetentnosti	ZMOREM (OBČUTEK NADZORA)	NE ZMOREM (POMANJKANJE NADZORA)
	• uvesti spremembe življenjskega stila, • redno izvajati meritev koncentracije glukoze v krvi, • skrbeti za ustrezno prehrano, ipd.	
3. Prepričanja o posledicah	Pričakovanje POZITIVNIH posledic • »S tem, ko se držim priporočil, zagotavljam zdravo prihodnost zase in za otroka.« • »Z drugimi govorim o NSB, saj pričakujem, da bom dobila podporo.«	Pričakovanje NEGATIVNIH posledic • »Otrok bo imel premalo hrane za rast.« • »Merjenje sladkorja je nesmiselno.«
4. Čustva	Doživljanje diagnoze NSB kot PRILOŽNOST ZA SPREMEMBO. Doživljanje pozitivnih čustev ob učenju, vodenju NSB.	Anksioznost, strah, fobija pred krvjo in iglami. Čustvena stiska ob nedoseganju želenih rezultatov, kljub veliko vloženega truda. Občutki krivde ob neuspehu. Občutek obravnavanosti »kot številka« in ne kot posameznica.
5. Dejavniki in viri iz okolja	Primerno educiranje partnerjev in celotne družine. Možnost rednih zdravstvenih konzultacij. Dostop do kakovostnih informacij.	Nekonsistentnost zdravstvenih delavcev pri podajanju informacij. Menjavanje zdravstvenega osebja. Nesodelovanje družine. Občutek pomanjkanja razumevanja v družini in s strani zdravstvenih delavcev.
6. Socialni vplivi	Povezanost z ženskami z (izkušnjo) NSB. Zanimanje in pomoč družinskih članov, prijateljev pri obvladovanju NSB.	Manj podporna družina, prijatelji, sodelavci. Socialni pritiski. Občutek pomanjkanja avtonomije.

Ali so ženske z nosečnostno sladkorno boleznijo stigmatizirane?

NSB je nevidna bolezen. Negativne izkušnje ali pričakovanje neželenih odzivov okolice pa številne ženske zavirajo, da bi odkrito spregovorile o svojih težavah in zato mnoge raje bo- lezen tudi ohranijo skrito. Posledica prikrivanja bolezni in s tem svojih potreb pa lahko vodi ne samo do manj želenih izidov zdravljenja, ampak pomembno vpliva tudi na psihološko blagostanje in lahko vodi tudi do socialne izolacije (3).

Po našem vedenju doslej še ni bilo opravljene raziskave, ki bi kot osrednji problem obrav- navala stigmo pri ženskah z NSB. Kljub temu pa so ženske v večih raziskavah same iz- postavile problematiko stigmatiziranosti (3–5, 10–11). Izkušnje žensk iz omenjenih kva- litativnih raziskav smo povzeli in jih lahko vidite na Sliki 1 (gre za prilagojen teoretični okvir (po: (12)), ki je bil v osnovi pripravljen za razumevanje stigme pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 1 in 2).



Slika 1. Doživljanje stigme žensk z NSB, združeno v teoretičen okvir za razumevanje stigme pri sladkorni bolezni (prilagojeno po: (12)).

Z zavedanjem svoje vloge pri vzdrževanju stigme, prepoznavanju lastnih prepričanj o ženskah z NSB ter zavedanju svoje komunikacije, imamo možnost zmanjševati breme stigme, na dolgi rok pa tudi prispevati k njenemu izkoreninjanju. Pogosto so prav besede tiste, ki lahko okrepljujejo in vzdržujejo stigo. Besede, ki lahko vzdržujejo stigo in pri osebah povzročajo stisko, so (13):

- ! besede, s katerimi sodimo (npr. dobro/slabo vodenje bolezni, upošteva/ne upošteva priporočil/-a),
- ! besede, s katerimi »etiketiramo« (npr. diabetik ali neurejena; z oznakami se odmaknemo od osebe),
- ! besede, s katerimi pretirano posplošujemo ali minimaliziramo (npr. minimaliziramo breme bolezni; »saj se boste navadili«, »samo shujšajte, pa bo boljše«, »vsaj nimate sladkorne bolezni tipa 1«),
- ! besede, s katerimi izražamo direktivnost (ljudje so pogosto prizadeti, ko jim govorimo, kaj morajo narediti, počutijo se kot da niso zmožni samokontrole; pomembno je, da imajo možnost izbire in aktivno sodelujejo pri zdravljenju),
- ! besede, s katerimi izražamo pomanjkanje razumevanja (bolezni in posameznic),
- ! neverbalna govorica in ton glasu (sporočamo, kakšno je naše videnje bolezni, posameznice, njenih prizadevanj itd.; lahko delujemo pokroviteljsko, neosebno, obsojajoče itd.).

Ali so ženske z nosečnostno sladkorno boleznijo bolj ranljive za pojav težav v duševnem zdravju?

Mnoge ženske z NSB poročajo o zaskrbljenosti, predvsem za zdravje otroka. Kadar imajo občutek, da jim vodenje NSB ne uspeva in so vrednosti koncentracije glukoze v krvi previsoke, se pojavijo občutki krivde, sramu, anksioznosti, strah jih je, da bi slednje vplivalo na

zdravje otroka. Neredko se znajdejo tudi ujele med nasveti zdravstvenih strokovnjakov in splošnimi prepričanji v družbi ali v družini ter med prijatelji (3). Pomembno je, da ločujemo med pričakovanimi doživljanji nosečnic, ki jih poskušamo v čim večji meri normalizirati, da pa smo na drugi strani dovolj občutljivi, da zaznamo, kadar je stiska nosečnice prevelika in pomembno vpliva na njeno življenje ter jim po potrebi zagotovimo dodatno psihološko/psihiatrično pomoč.

Ženske z NSB so bolj ranljiva skupina za pojav depresivne simptomatike. Rezultati metaanalize kažejo, da se ta pojavlja pri 28 % posameznicah (14). Do podobnih rezultatov smo prišli tudi pri nas. Pomembno povišano depresivno simptomatiko smo zaznali pri 23.4 % ženskah z NSB v drugem trimesečju, kar je 2.6-krat pogostejše kot pri nosečnicah brez pridruženih zdravstvenih težav (15). Raziskav, ki so se osredotočale na anksioznost je manj, predvsem pa ne omogočajo gotovih zaključkov (14). Lahko da je anksioznost pri ženskah z NSB bolj ozko vezana na nosečnost, zdravje ploda in NSB, za kar pa splošni pripomočki za ocenjevanje anksioznosti niso dovolj občutljivi.

Več kot tretjina, pa vse tja do 40 % posameznic (16–18) se tekom nosečnosti spopada z obremenjenostjo s sladkorno boleznijo oz. diabetes distresom. To pomeni, da posameznica doživlja negativna občutja, zaskrbljenost, obremenjenost v povezavi z izkušnjo sladkorne bolezni. Diabetes distres se odraža na urejenosti glikemije, kar vodi do slabših izidov zdravljenja. Te posameznice imajo tudi do štirikrat večje obete za poporodne zaplete (18).

Zaželeno je, da s pomočjo odprtih vprašanj redno preverjamo razpoloženje, poznavanje bolezni, njihova prepričanja in pričakovanja ter morebitno obremenjenost z boleznijo (Tabela 2), saj so od tega odvisna njihova vedenja, t.j. kako bodo postopale pri obvladovanju NSB.

Tabela 2. Praktični primeri, kako lahko naslovimo počutje in obremenjenost z NSB v klinični praksi (19).

Zaželeno je, da je pogovor o doživljanju/počutju del »rutinske« obravnave Ocenimo razpoloženje	»Ste opazili kakšne spremembe v razpoloženju v zadnjih dveh tednih (od zadnjega srečanja)?«
Ocenimo s sladkorno boleznijo povezan distres	»Kako NSB vpliva na vas, na vaše počutje, na vsakodnevne obveznosti?« »Kaj vam je najtežje?«

Osredotočimo se na
čustva,
znanja,
prepričanja,
pričakovanja

Eksploracija

Povprašamo (odprta vprašanja) o prepričanjih in pričakovanjih. Pri tem je pomembno, da pustimo posameznici, da pove in je vmes ne prekinjamo. Poskušamo ji nameniti vso pozornost, se s telesom obrnemo proti njej in ji prisluhnemo (ne urejamo stvari na računalniku).

(ZANIMIVOST: pogosto je prepričanje zdravstvenih delavcev, da bo zmanjkalo časa za obravnavo, v kolikor bodo osebi pustili, da spontano pripoveduje. Tako v povprečju posamezniki govorijo 22 sekund, preden jih zdravniki prekinejo. Vendar tudi če osebe pustimo, da povedo svojo zgodbo, se čas obravnave pomembno ne podaljša, saj 80 % posameznikov svojo zgodbo zaključi v 2 minutah) (20).

Prepoznavamo in naslavljammo čustva posameznice

»Kako ste se takrat počutili?«

»Ste se že kdaj prej, pred NSB, počutili podobno? Kaj vam je takrat pomagalo?«

»Kako si vi razlagate ta občutja?«

Kadar posameznica težje verbalizira svoja doživljanja, ji lahko pomagamo, npr. »Nekatere ženske povejo, da se počutijo krive, ko jim ne gre. Kaj pa vi čutite?«

Normaliziramo (mnoge ženske se počutijo same in izolirane, zato je pomembno, da jim damo občutek, da je to, kar doživljajo, normalno/pričakovano in skupno mnogim)

»Veliko žensk z NSB, ki jih srečujem, opisuje podobna občutja, kot vi.«

»Normalno je, da vam je težko. Na začetku je vsaka sprememba težka.«

»Obvladovanje NSB je težko in veliko žensk je obremenjenih zaradi tega, ampak večina žensk tudi pove, da gre sčasoma vse hitreje in bistveno lažje. »

Pomagamo pri pridobivanju
nove perspektive
(naslavljammo »napačna«
prepričanja, pričakovanja

»Zdi se mi, da ste zelo zaskrbljeni glede možnih zapletov. Kaj od vsega vas najbolj skrbi?«

»Slišim, da se ves čas kritizirate zaradi previsoke telesne teže. Vidim pa tudi, da se zelo trudite, redno telovadite, niste se zredili preveč, redno merite koncentracijo glukoze v krvi... Veliko stvari je, ki vam gredo dobro.«

Zaključek

Zdravstveni delavci so pomembni sopotniki nosečnic v enem izmed pomembnejših življenjskih obdobj. Strokovno znanje predstavlja nujen, a ne zadosten pogoj za uspešno zdravljenje. Ne glede na to, kar mi mislimo in znamo, je moč odločitev in sprememb v rokah posameznic. Nismo odgovorni za nosečnico, ampak nosečnici. Pri tem imamo pomembno vlogo pri krepitevi njenih notranjih virov moči, ki so ključni za spoprijemanje z boleznijo (8).

Ključna sporočila:

1. Skrbimo za enotnost informacij vseh zdravstvenih delavcev.
2. Prizadevamo si za krepitev občutka kompetentnosti in avtonomnosti nosečnice.
3. Prepoznavamo in naslavljamo možne ovire pri samooskrbi NSB – posebej smo pozorni na počutje nosečnic in morebitna »napačna« prepričanja o bolezni.
4. Zavedamo se, da so ženske z NSB bolj ranljive za pojav duševnih motenj. Potrebno je (pre)poznavati običajne (čustvene) odzive žensk in jih v čim večji meri normalizirati. Kadar je stiska prevelika, posameznici zagotovimo dodatno psihološko/ psihiatrično obravnavo.

Reference

1. Miller LJ. Psychological, Behavioral, and Cognitive Changes During Pregnancy and the Postpartum Period. V: Wenzel A, ur. The Oxford Handbook of Perinatal Psychology. Oxford; New York: Oxford University Press; 2016. p. 7–25.
2. Zupančič M, Kavčič T, Fekonja U. Razvojne naloge v odraslosti. V: Marjanovič Umek L, Zupančič M, ur. Razvojna psihologija. Ljubljana: Znanstveno raziskovalni inštitut Filozofske fakultete; 2009. p. 634–654.
3. Devsam BU, Bogossian FE, Peacock AS. An interpretative review of women's experiences of gestational diabetes mellitus: Proposing a framework to enhance midwifery assessment. Women Birth. 2013;26(2):e69–76.

4. Craig L, Sims R, Glasziou P, Thomas R. Women's experiences of a diagnosis of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):76.
5. Parsons J, Sparrow K, Ismail K, Hunt K, Rogers H, Forbes A. Experiences of gestational diabetes and gestational diabetes care: a focus group and interview study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):25.
6. Kilgour C, Bogossian FE, Callaway L, Gallois C. Postnatal gestational diabetes mellitus follow-up: Australian women's experiences. *Women Birth*. 2015;28(4):285–92.
7. Kübler-Ross E. *On death and dying: What the dying have to teach the doctors, nurses, clergy, and their own families*. London: Taylor&Francis; 2009.
8. Fisher L, Polonsky WH, Hessler D, Pottter MB. A practical framework for encouraging and supporting positive behaviour change in diabetes. *Diabet Med*. 2017;34(12):1658–1666.
9. Martis R, Brown J, McAra-Couper J, Crowther CA. Enablers and barriers for women with gestational diabetes mellitus to achieve optimal glycaemic control – a qualitative study using the theoretical domains framework. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):91.
10. Berg M, Honkasalo ML. Pregnancy and diabetes: a hermeneutic phenomenological study of women's experiences. *J Psychosom Obst Gyn*. 2000;21(1):39–48.
11. Evans MK, O'Brien B. Gestational diabetes: the meaning of an at-risk pregnancy. *Qual Health Res*. 2005;15(1):66–81.
12. Schabert J, Browne JL, Mosely K, Speight J. Social Stigma in Diabetes. *Patient*. 2013;6(1):1–10.
13. Dickinson JK. The Experience of Diabetes-Related Language in Diabetes Care. *Diabetes Spectrum*. 2018;31(1):58–64.
14. Wilson CA, Newham J, Rankin J, Ismail K, Simonoff E, Reynolds RM, et al. Is there an increased risk of perinatal mental disorder in women with gestational diabetes? A systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2020;37(4):602–622.
15. Munda A, Fekonja U, Pongrac Barlovič D. Prevalence of depressive and anxiety symptoms in women with gestational diabetes: a longitudinal cohort study. *Acta Diabetol*. 2021;58(8):1091–1100.
16. Lydn K, Dunne FP, Owens L, Avalos G, Sarma KM, O'Connor C, et al. Psychological stress associated with diabetes mellitus: a systematic review. *Ir Med J*. 2012;105(5 Suppl):26–8.
17. Kopec JA, Ogonowski J, Rahman MM, Miazgowski T. Patient-reported outcomes in women with gestational diabetes: a longitudinal study. *Int J Behav Med*. 2015; 22(2):296–13.
18. Schmidt CB, Voorhost I, van de Gaar VHW, Keukens A, van Loon BJP, Snoek FJ, et al. Diabetes distress is associated with adverse pregnancy outcomes in women with gestational diabetes: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):223.
19. Fisher L, Polonsky WH, Hessler D. Addressing diabetes distress in clinical care: a practical guide. *Diabet Med*. 2019;36(7):803–812.
20. Langewitz W, Denz M, Keller A, Kiss A, Rüttimann, S, Wössmer B. Spontaneous talking time at start of consultation in outpatient clinic: cohort study. *BMJ*. 2002;325(7366):682–683.

POTEK NOSEČNOSTNE SLADKORNE BOLEZNI

